



Sofia Alexandra Marques de Sá

Licenciada

**Nanocatalisador magnético reciclável
de Ferrite-Pd para a reação de
Buchwald-Hartwig**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Bioorgânica

Orientador: Paula Cristina de Sérgio Branco, Professora
Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologia,
Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: Manoj B. Gawande, Pós-doc, Faculdade
de Ciências e Tecnologia

Júri:

Presidente: Prof. Doutora Luísa Maria da Silva Pinto Ferreira
Arguente(s): Prof. Doutora Ana Maria Madeira Martins Faísca Phillips
Vogal(ais): Prof. Doutora Paula Cristina de Sérgio Branco



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Setembro de 2013

“Nanocatalisador magnético reciclável de Ferrite-Pd para a reação de Buchwald-Hartwig”

Sofia Alexandra Marques de Sá, *Copyright*

“A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.”

"Se a coragem lhe faltar - exceda a que tem."
Emily Dickinson

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer á Prof. Paula Branco por ter aceitado ser minha orientadora. Foi sem dúvida o meu pilar ao longo deste caminho, sem a sua paciência e os seus conhecimentos não teria sido capaz de atingir os objetivos deste projeto. Um grande obrigada, não sei se chegará, por ter despertado em mim o gosto pela investigação e acreditado nas minhas capacidades.

Quero também agradecer ao Dr. Manoj por ter aceite e partilhado os seus conhecimentos como meu co-orientador.

Como não poderia deixar de ser, gostaria de agradecer ao grupo de trabalho do lab.202 do DQ, pelo apoio e disponibilidade em me ajudar sempre que necessitei ao longo destes meses de trabalho.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus país, irmão e em memória da minha avó, pelo apoio sempre incondicional ao longo do meu percurso académico e nos momentos em que pensei que não teria capacidades para esta jornada.

Aos meus amigos e namorado, também deixo um muito obrigada por estarem sempre do meu lado, ouvirem-me falar de química mesmo sem entenderem do que falava e nunca duvidaram das minhas aptidões.

Um muito obrigada a todas as pessoas que me acompanharam, ajudaram dando um ombro amigo na realização da dissertação, não existe palavras que possam descrever o quanto vos tenho a agradecer por tudo.

Resumo

As reações de arilação de Buchwald-Hartwig têm uma vasta área de aplicabilidade a nível industrial e farmacêutico. O desenvolvimento de processos catalíticos mais eficazes nomeadamente de catalisadores mais sustentáveis para a reação de Buchwald-Hartwig e outras reações paralelas é um dos grandes objetivos nos dias de hoje na área da catálise. A catálise heterogénea, utilizando a nanocatálise, mais propriamente um nanocatalisador magnético de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$, adiciona às vantagens de um catalisador heterogéneo o facto de ser reciclável, reutilizável e deste modo mais sustentável.

A magnetite (Fe_3O_4) é um suporte de óxido ideal, pois é fácil de preparar e contém uma superfície muito ativa para a adsorção ou imobilização de metais e ligandos, em que neste caso o metal utilizado foi o paládio.

O catalisador preparado pela imobilização de paládio na superfície de magnetite mostrou ser robusto e de grande utilidade e versatilidade na síntese de aminas di- e tri-substituídas e também de amidas. No entanto as aminas monosubstituídas são melhores substratos que as di-substituídas. Também substituintes eletrodadores no anel aromático favorecem a reação. Aplicaram-se as condições já descritas na literatura e que apresentaram sucesso em reações semelhantes tais como o uso de Xantphos como ligando, carbonato de cério como base e dioxano como solvente. Variando quer o substrato amina quer o reagente de alquilação o catalisador mostrou ser de grande aplicabilidade tendo as aminas/amidas sido obtidas com rendimentos entre os 23 e os 100%. O estudo da reciclagem do catalisador na reação de preparação da difenilamina usando como substratos a anilina e o iodobenzeno mostrou a grande versatilidade deste na medida em que os rendimentos das 4 reações efetuadas apresentaram rendimentos rondando os 90%. A grande vantagem do catalisador de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$ está na sua robustez e no facto de ser magneticamente recuperável o que evita a necessidade do processo de filtração tradicional.

Palavras-chave: Reações de Buchwald-Hartwig, arilaminas, nanocatálise, Ferrite-Pd reciclável.

Abstract

The Buchwald-Hartwig arylation reactions have a vast applicability in the industrial and pharmaceutical industries. The development of more efficient catalytic processes including more sustainable catalysts for the Buchwald-Hartwig reaction as also for other parallel reactions is today one of the great goals in the area of catalysis. The heterogeneous catalysis, using nanocatalysis, more exactly a Fe_3O_4 -Pd magnetic nanocatalyst adds to the advantages of a heterogeneous catalyst that of being recyclable, reusable, and therefore more sustainable. Magnetite (Fe_3O_4) is an ideal oxide support because it is easy to prepare and has a very active surface area for the adsorption and immobilization of metals and ligands. In these work the catalyst prepared by immobilization of palladium on the surface of magnetite was found to be robust and versatile and useful in the synthesis of di- and tri-substituted amines and amides as well. However monosubstituted amines are better substrates than di-substituted. Also electrodonating substituents on the aromatic ring promote the reaction. The conditions applied have been previously described in the literature and proved to be of success in Buchwald-Hartwig reactions such as the use of Xantphos as a ligand, cesium carbonate as the base and dioxane as solvent. By varying either the amine substrate or the alkylation reactant, the catalyst proved to be very applicable to the synthesis of amines and amides which were obtained in yields between 23 and 100%. The recycling of the catalyst was tested in the preparation of diphenylamine by using as substrates aniline and iodobenzene. The catalyst showed great versatility as the four reactions tested showed yields hovering 90%. The great advantage of Pd- Fe_3O_4 catalyst is the strength and the fact that it magnetically recoverable which avoids the need for a traditional filtration process.

Keywords: Buchwald-Hartwig reactions, arylamines, nanocatalysis, recyclable ferrite-Pd

Índice

Capítulo I - Introdução	1
I.1 A reação de Buchwald-Hartwig.....	3
I.1.2 O ligando.....	5
I.1.3 A base nas reações de Buchwald-Hartwig.....	6
I.2 Nanocatálise	7
I.2.1 Magnetite (Fe ₃ O ₄)- um nano-suporte	8
I.2.2 Caracterização de nanocatalisadores magnéticos	10
I.2.3 Aplicação de catalisadores metálicos suportados em magnetite em reacções orgânicas.....	11
I.2.4 MNP de Paládio	14
Capítulo II – Discussão de Resultados.....	17
II.1 Preâmbulo	19
II.2 Preparação e caracterização do nanocatalisador de (Fe ₃ O ₄)Pd.....	19
II.3 Preparação de aminas secundárias	22
II.3.1 Determinação das condições experimentais ideais.....	22
II.3.2 Estudo do efeito do substituinte	24
II.3.3 Variação do reagente de arilação quando o substrato é a acetanilida	27
II.3.4 Estudo da variação do substrato nitrogenado sendo o reagente de arilação o iodobenzeno.....	29
II.3.5 Aplicabilidade do catalisador a outros substratos	33
II.3.6 Súmula dos resultados obtidos em função do produto pretendido.....	34
II.5 Preparação de aminas terciárias pelo processo de Buchwald-Hartwig	38
II.5.1 Preparação da trifetilamina	38
II.6 Síntese da 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina e reação de arilação com iodobenzeno	40
II.6.1 Preparação de <i>N</i> -(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17).....	41
II.6.2 Preparação de 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16)	42
II.6.3 Preparação de 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19).....	43
II.6.4 Preparação de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14)	44
II.6.5 Preparação de 3-bromo-7-(<i>N</i> -fenil)amino-4-metilcoumarina (15).....	45
II.7 Estudo da eficiência do nanocatalisador de Ferrite-Pd.....	46
II.8 Conclusões.....	47
Capítulo III - Parte Experimental	49
III.1 Preâmbulo	51
III.1.1 Reagentes e solventes.....	51
III.1.2 Equipamento	51
III.2 Preparação do nanocatalisador (Fe ₃ O ₄)Pd.....	52
III.3 Reações de Arilação.....	52
III.3.1 Procedimento Geral	52
III.3.1.1 Preparação de acetanilida (5).....	52

III.3.1.2	Preparação de difenilamina (1).....	53
III.3.1.2.1	Preparação da difenilamina usando como reagente de arilação o iodobenzeno	53
III.3.1.2.2	Preparação da difenilamina usando como reagente de arilação o bromobenzeno	53
III.3.1.3	Preparação de <i>N</i> -(4-metoxifenil)anilina (4)	53
III.3.1.3.1	Preparação de <i>N</i> -(4-metoxifenil)anilina utilizando como reagente de arilação o iodoanisole.....	53
III.3.1.3.2	Preparação de <i>N</i> -(4-metoxifenil)anilina utilizando como substrato o <i>p</i> -amino-anisol e como reagente de arilação o iodobenzeno	54
III.3.1.4	Preparação de <i>N</i> -(4-nitrofenil)anilina (3).....	54
III.3.1.4.1	Preparação de <i>N</i> -(4-nitrofenil)anilina utilizando como substrato a anilina e como reagente de arilação o 4-bromo-nitrobenzeno.....	54
III.3.1.4.2	Preparação de <i>N</i> -(4-nitrofenil)anilina utilizando como substrato a acetanilida	54
III.3.1.5	Preparação de <i>N</i> -(4-nitrofenil)- <i>N</i> -fenilacetamida (6)	55
III.3.1.6	Preparação de <i>N</i> -(3-nitrofenil)anilina (8).....	55
III.3.1.7	Preparação de <i>N</i> -(4-bromofenil)anilina (7)	55
III.3.1.8	Preparação de trifenilamina (12).....	56
III.3.1.8.1	Preparação de trifenilamina usando acetato de prata como catalisador	56
III.3.1.9	Preparação de 4-nitro- <i>N,N</i> -difenilanilina (13).....	56
III.3.1.10	Preparação de coumarina	57
III.3.1.10.1	Preparação de <i>N</i> -(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (18).....	57
III.3.1.10.2	Preparação de 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16)	57
III.3.1.10.3	Preparação de 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19).....	58
III.3.1.10.4	Preparação de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14)	58
III.3.1.10.5	Preparação da 3-bromo-7- <i>N</i> -fenilamino-4-metilcoumarina (15).....	59
III.3.2	Estudo das condições de arilação em aminas terciárias.....	59
III.3.3	Estudo da eficiência do nanocatalisador (Fe ₃ O ₄)Pd.....	60
Capítulo IV – Bibliografia		41

Índice de Figuras

Figura 1 - Exemplo de uma arilamina, mais propriamente a anilina.....	3
Figura 2 - Ciclo catalítico apresentado por Buchwald-Hartwig. ¹²	4
Figura 3 - Gerações de catalisadores aplicados nas reações de aminação: a) 1 ^o Geração- P(o-tol) ₃ , b) 2 ^a Geração- BINAP, c) 3 ^a Geração- P(t-Bu) ₃	5
Figura 4 - Xantphos, ligando de segunda geração.	6
Figura 5 - Ângulo de formação de ligandos bidentados: a) ângulo formado por Xantphos e b) ângulo formado por 1,2- Bis(difenilfosfina)etano (dppe).	6
Figura 6 - Exemplo do tamanho de nanopartículas.	8
Figura 7 - Modo de separação do nanocatalisador com o auxílio de um ímã.	9
Figura 8 - Estrutura cristalina de Fe ₃ O ₄ , onde a verde estão os átomos de Fe ²⁺ , a castanho os átomos de Fe ³⁺ e a cinzento os átomos de O ₂ . ³⁴	9
Figura 9 - Características de nanomateriais magnéticos. ²²	10
Figura 10 - Aparelho TEM que permite saber o tamanho da nanopartícula e natureza do material, acompanhado da imagem que o aparelho permite visualizar.	11
Figura 11 - Utilização de Fe ₃ O ₄ -Co em reações de oxidação de álcoois.	12
Figura 12 - Utilização do nanocatalisador de Ferrite-Ce na síntese de 1,4-di-hidropiridinas.	12
Figura 13 - Utilização do nanocatalisador de Fe ₃ O ₄ -Ni em reações de redução.	13
Figura 14 - Aplicação de um catalisador de Fe ₃ O ₄ -Cys em reações de multicomponentes.	13
Figura 15 - Modo de preparação de nanopartículas de Pd.	14
Figura 16 - MNPs de Pd em síntese orgânica: a) reação de acoplamento de Suzuki de halogenetos de arilo com o ácido fenilborônico; b) reação de Heck de halogenetos de arilo com alcenos.	14
Figura 17– Esquema reacional da preparação de Ferrite-Pd.....	19
Figura 18 – a) Espectro de XPS do nanocatalisador de Fe ₃ O ₄ -Pd e b) Expansão da linha Pd 3d	21
Figura 19 – Resultado do TEM.....	21
Figura 20 – Esquema reacional aplicado ao longo das reações de arilação.....	23
Figura 21 - Espectro de ¹ H-RMN da difenilamina (1).	23
Figura 22 – Espectro de ¹ H-RMN de 4-nitro- <i>N,N</i> -difetilnilina (13).	39
Figura 23 - Espectro de IV de <i>N</i> -(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17).....	42
Figura 24 -Gráfico da capacidade de reutilização da Ferrite-Pd	47

Índice de Tabelas

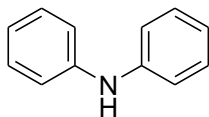
Tabela 1 - Estudo das condições ideais da reação de arilação.	22
Tabela 2 - Dados espectroscópicos de ¹ H-RMN e IV da difenilamina (1).	24
Tabela 3 - Valores de ¹ H-RMN e IV de <i>N</i> -(4-nitrofenil)anilina (3).	26
Tabela 4 - Dados espectrais de ¹ H-RMN e IV de <i>N</i> -(4-metoxifenil)anilina (4).	27
Tabela 5 - Valores de ¹ H-RMN e IV da <i>N</i> -(4-nitrofenil)- <i>N</i> -fenilacetamida (6).	29
Tabela 6 - Dados espectrais de ¹ H-RMN e IV da acetanilida (5).	31
Tabela 7 - Dados de IV e ¹ H-RMN de <i>N</i> -(4-bromofenil)anilina (7).	32
Tabela 8 - Valores espectrais de ¹ H-RMN e IV da <i>N</i> -(3-nitrofenil)anilina (8).	33
Tabela 9 - Resumo dos resultados obtidos.	35
Tabela 10 - Condições de arilação de aminas terciárias que foram modificadas.	38
Tabela 11 - Dados de ¹ H-RMN e IV de 4-nitro- <i>N,N</i> -difenilanilina (13).	40
Tabela 12 - Valores de IV do composto <i>N</i> -(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17).	42
Tabela 13 - Valores espectrais de ¹ H-RMN e IV de 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16)...	43
Tabela 14 - Dados de ¹ H-RMN e IV de 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19).....	44
Tabela 15 - Valores de ¹ H-RMN e IV de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14).	45
Tabela 16 - Valores de ¹ H-RMN e IV de 3-bromo-7-(<i>N</i> -fenil)amino-4-metilcoumarina (15).....	46
Tabela 17 - Estudo das condições de arilação de aminas terciárias.	59
Tabela 18 - Resultados obtidos para a eficiência do nanocatalisador.	60

Lista de Esquemas

Esquema 1 - Modo de preparação e lavagem do nanocatalisador.	20
Esquema 2 - Reações realizadas para formação de aminas di-substituídas variando o reagente de arilação.....	25
Esquema 3 - Reações efetuadas na arilação da acetanilida.....	28
Esquema 4 - Reações realizadas para sintetizar aminas di-substituídas variando o substrato.	30
Esquema 5 - Reações de Buchwald-Hartwig que não tiveram sucesso.	34
Esquema 6 - Ciclo catalítico de Buchwald-Hartwig aplicando o nanocatalisador de ferrite-Pd, onde representa as nanopartículas de paládio paládio ou espécies afim na superfície da magnetite.	37
Esquema 7 - Esquema geral da síntese de 3-bromo-7-(<i>N</i> -fenil)amino-4-metilcoumarina (15).	41

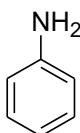
Lista de compostos:

1



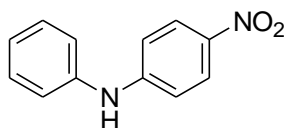
Difenilamina

2



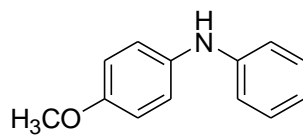
Anilina

3



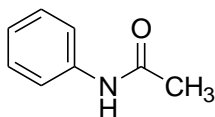
N-(4-nitrofenil)anilina

4



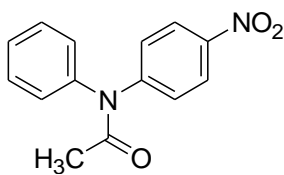
N-(4-metoxifenil)anilina

5



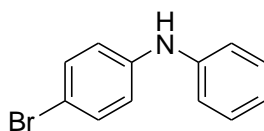
Acetanilida

6



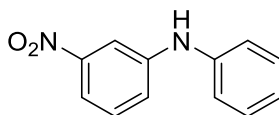
N-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida

7



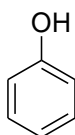
N-(4-bromofenil)anilina

8



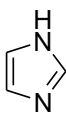
N-(3-nitrofenil)anilina

9



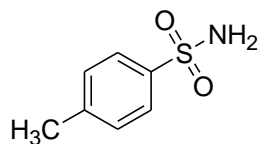
Fenol

10



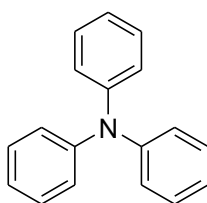
Imidazole

11



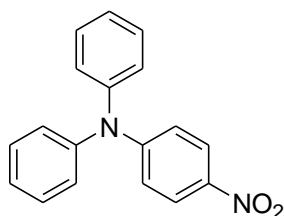
4*p*-Tolueno-sulfonamida

12



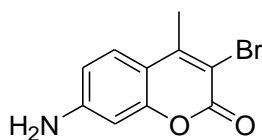
Trifenilamina

13



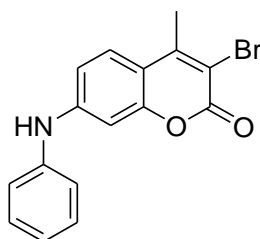
4-nitro-*N,N*-difenilanilina

14



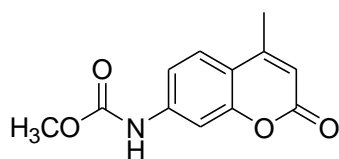
7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina

15



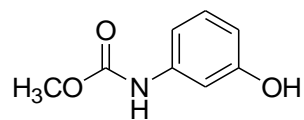
3-bromo-7-*N*-fenilamino-4-metilcoumarina

16



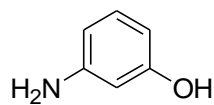
7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina

17



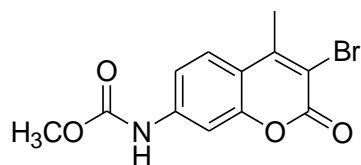
N-(3-hidroxifenil)carbarnato de metilo

18



3-aminofenol

19



3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

$^1\text{H-RMN}$	Ressonância magnética nuclear de próton
$\nu_{\text{máx.}}$	Frequência do máximo de absorção em infra-vermelho
δ	Desvio químico
η	Rendimento
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Acido acético glacial
Ar	Grupo aromático
c.c.	Cromatografia em coluna
c.c.f.	Cromatografia em camada fina
c.c.f.p.	Cromatografia em camada fina preparativa
d	Dupleto
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Eq.	Equivalente(s)
f	Forte
fr	fraco
h	Hora(s)
ICP-AES	Espectroscopia de emissão atômica de plasma indutivo
IV	Infra-vermelho
l	Larga
Ln	Ligando
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete (em RMN) ou média (em IV)
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)
MNP(s)	Nanopartícula(s) magnética(s)

NP(s)	Nanopartícula(s)
Pd	Paládio
p.f.	Ponto de fusão
Ph	Grupo fenil
ppm	Partes por milhão
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singleto
t	Tripleto
TEM	Microscopia de transmissão eletrônica
UV	Ultravioleta
XPS	Espectroscopia de fotoeletrões de raio-X
XRD	Difração de raio-X

Capítulo I - Introdução

I.1 A reação de Buchwald-Hartwig

As arilaminas (Figura.1) são compostos que devido às suas aplicações industriais e farmacêuticas tornaram-se alvos atrativos para a síntese química. Uma das suas primeiras aplicações foi na produção de corantes sintéticos, no final século XIX.¹ No entanto, este género de compostos tem um vasto número de aplicações na indústria farmacêutica, pois este núcleo encontra-se presente em compostos biologicamente ativos², como também na indústria agroquímica² e de polímeros³, além de ainda serem empregues como ligandos para metais de transição.⁴

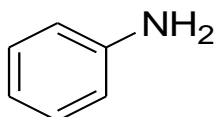


Figura 1 - Exemplo de uma arilamina, mais propriamente a anilina

A síntese de arilaminas a partir de aminas e halogenetos de arilo utilizando a catálise por metais nomeadamente por paládio tem várias vantagens sobre os métodos vulgarmente utilizados, tais como, a substituição aromática nucleofílica, acoplamento de Ullmann e nitração seguida de redução. Os benefícios incluem uma melhor compatibilidade de grupos funcionais, uma reação de um único passo, disponibilidade de matérias-primas a partir de uma infinidade de fontes comerciais e as condições reacionais que poderão ser relativamente suaves. São reações que ocorrem a temperaturas mais baixas, normalmente entre 80 a 100°C⁵ e não requerem reagentes altamente reativos. Este tipo de síntese de arilaminas por acoplamento cruzado catalisado por paládio foi estudada pela primeira vez por Migita⁶ e desenvolvimentos posteriores tiveram origem no trabalho de Buchwald⁷ e Hartwig⁸.

Há um vasto número de artigos de revisão que abordam a reação de Buchwald-Hartwig e analisam as variadíssimas condições reacionais^{9,10,11} estudadas. O ciclo catalítico (Figura 2) proposto para as reações de acoplamento de Buchwald-Hartwig ocorre numa primeira etapa por uma adição oxidativa do Pd⁰ ao halogeneto de arilo, ocorrendo clivagem da ligação covalente C-X, formando-se duas novas ligações sigma (I). Neste processo ocorre oxidação da espécie de paládio (0) a paládio (II), é também de salientar que sendo, a espécie Pd(0) uma espécie rica em eletrões, a reação de adição oxidativa é mais favorecida com halogenetos de arilo ou pseudo halogenetos mais reativos, tal como iodetos de arilo. A segunda etapa deste ciclo catalítico baseia-se na formação do complexo Pd^{II}-aril-amina (II) que é formado devido à remoção direta do halogeneto pela amina via um intermediário Pd^{II}-alcóxido (III) ou no intermediário (IV) novamente mediado pela coordenação da amina. Por fim a última etapa que consiste na eliminação redutiva, onde os dois ligantes em configuração *cis* acoplam ocorrendo libertação do produto, possuindo a nova ligação C-N e o catalisador é regenerado a Pd⁰.⁸

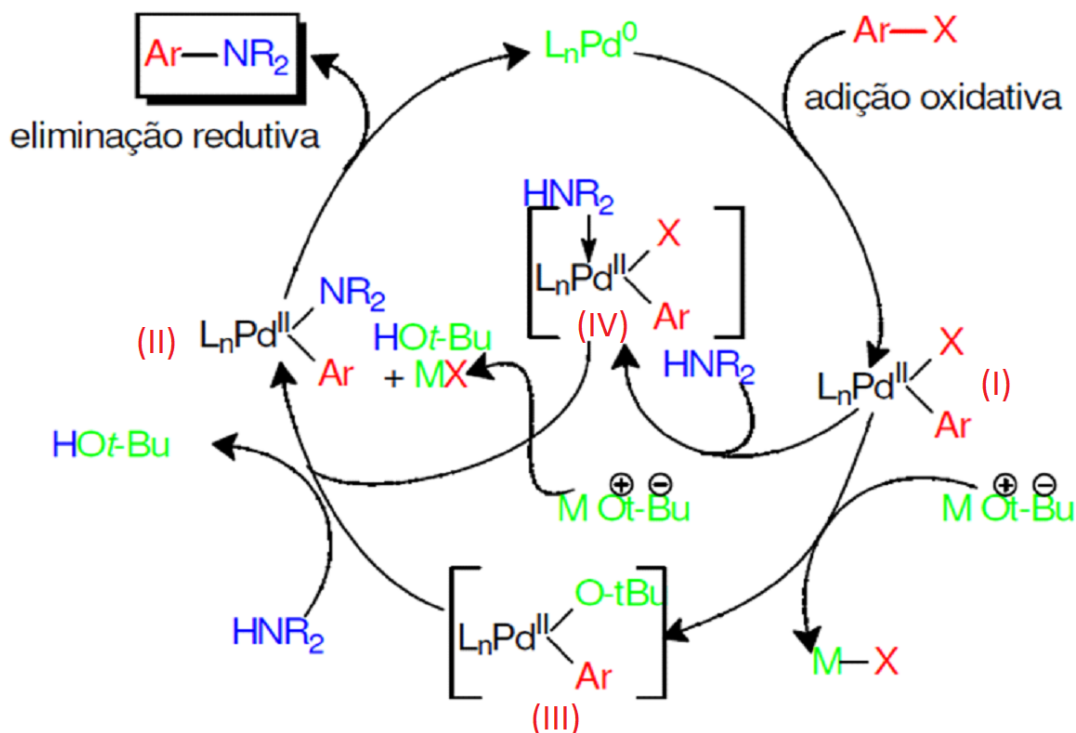


Figura 2 - Ciclo catalítico apresentado por Buchwald-Hartwig.¹²

Outros processos utilizando o cobre e o níquel como catalisador nas reações de aminação têm vindo a ser investigados, no entanto não atingem os altos níveis de eficiência que se verificam ao utilizar paládio como metal para este tipo de reações, isto porque o complexo de paládio é extremamente eficiente em aril aminações, beneficiando assim reações de acoplamento cruzado.¹³

O tempo reacional nas reações de Buchwald-Hartwig depende da natureza eletrónica dos substratos, como por exemplo, os brometos de arilo eletrodeficientes ou neutros possuem tempos reacionais inferiores a brometos com grupos eletrodoadores e aminas primárias são ariladas mais rapidamente.

O trabalho intenso destes investigadores proporcionou notáveis avanços na compreensão de aspetos fundamentais deste tipo de reações. Um dos aspetos que tem vindo a ser mais investigado é a escolha do ligando mais apropriado para estabilizar cataliticamente o complexo ativo de Pd^0 .

I.1.2 O ligando

Para melhorar o grau de eficiência das reações de aminação de acoplamento cruzado (reações Buchwald-Hartwig) os estudos têm-se centrado no desenvolvimento de novos ligandos de modo a aumentar a seletividade. Para tal têm contribuído substancialmente o desenvolvimento de novos ligandos que contenham fósforo, nomeadamente fosfinas volumosas e eletronicamente ricas as quais demonstraram ser mais efetivas e com sucesso neste tipo de reações.

A variedade de ligandos que foram estudados para as reações de aminação catalisadas por paládio podem ser classificados em termos de três gerações (Figura 3) sob as quais tem havido sempre evolução. A primeira geração de ligandos incluía fosfinas monodentadas, como por exemplo tris(*o*-toluil)fosfina ($P(o\text{-tol})_3$), utilizada nas condições originais do ciclo catalítico das reações de aminação estudadas por Buchwald e Hartwig, no entanto este complexo Pd/ $P(o\text{-tol})_3$ apresentava vários problemas, sendo um deles os baixos rendimentos na preparação de aminas acíclicas. Proporcionou-se assim o aparecimento de ligandos de fosfinas bidentadas quelantes designados de 2ª geração, tais como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP) ou 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), os quais permitiram melhorar imenso o rendimento das reações de aminação Buchwald-Hartwig. Avanços posteriores surgiram com as fosfinas estereoquimicamente impedidas e eletronicamente ricas, tais como tri-*tert*-butilfosfina ($P(t\text{-Bu})_3$) e *o*-(bifenil) $P(t\text{-Bu})_2$, ou novos ligandos de triaminofosfina $P(i\text{-BuNCH}_2)_3\text{CMe}$, aparecendo assim a terceira geração de ligandos.^{14 15}

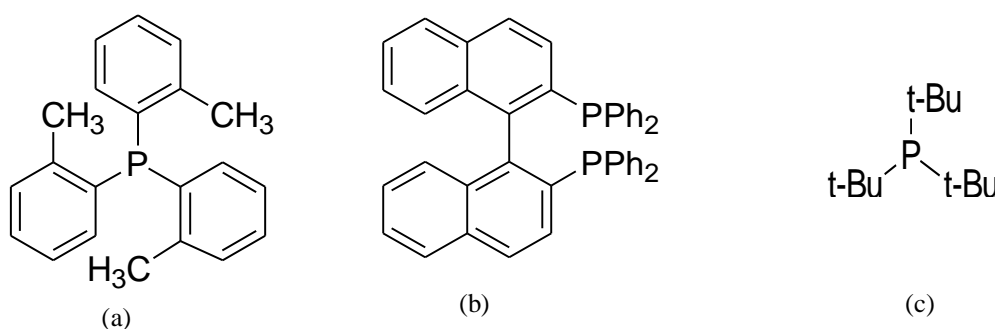


Figura 3 - Gerações de catalisadores aplicados nas reações de aminação: a) 1ª Geração- $P(o\text{-tol})_3$, b) 2ª Geração- BINAP, c) 3ª Geração- $P(t\text{-Bu})_3$.

O xantphos (Figura 4), um quelante bidentado de fosfina, ou seja, um ligando de segunda geração, desenvolvido por Van Leeuwen, que mostrou ser um ligando extremamente eficaz nas reações de aminação catalisadas por paládio.¹⁶ O XANTPHOS é simultaneamente um ligando bidentado de fosfina e estereoquimicamente impedido.

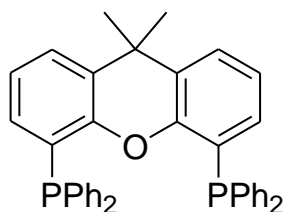


Figura 4 - Xantphos, ligando de segunda geração.

Ao utilizar um sistema Pd/Xantphos em reações difíceis de ocorrer, tais como a N-arilação de heteroarilaminas ou amidas, estas podem ser realizadas com sucesso. Van Leeuwen e a sua equipa observaram que ligandos com ângulos maiores eram excelentes ligandos (Figura 5) e ainda que xantphos, para além de possuir um bom ângulo, poderia servir como um ligando quelante *trans* quando ligado a Pd(II). O xantphos quando inserido no complexo de paládio forma um ângulo com cerca de 153° , que poderá ser explicado pela interação existente entre o átomo de oxigénio do ligando xantphos e o paládio, que está presente na estrutura de um produto de adição oxidação, isto é, no complexo (xantphos)Pd-(Ar)X (X=halogeneto).^{15,16}

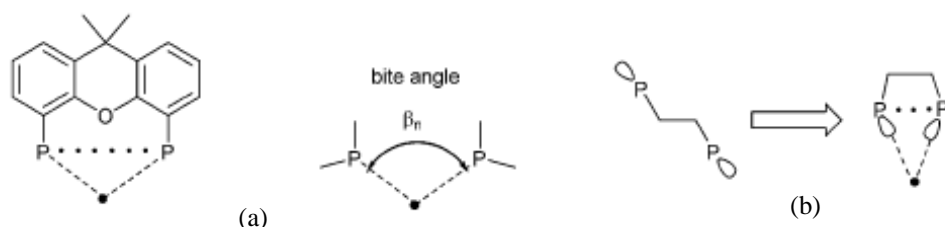


Figura 5 - Ângulo de formação de ligandos bidentados: a) ângulo formado por Xantphos e b) ângulo formado por 1,2- Bis(difenilfosfina)etano (dppe).

I.1.3 A base nas reações de Buchwald-Hartwig

O sistema catalítico de Buchwald-Hartwig tolera tanto o uso de bases fortes, tais como, *tert*-butóxido de potássio (KO-*t*-Bu) e *tert*-butóxido de sódio (NaO-*t*-Bu), como também o uso de bases mais fracas como carbonato de cério (Cs_2CO_3). Embora o uso de bases fortes em reações de aminação faça com que sejam reações mais rápidas e permita a utilização de baixas quantidades de catalisador, pode ser um fator limitativo da sua aplicabilidade quando os substratos contêm grupos funcionais mais reativos em condições básicas.¹⁷

Os estudos realizados para perfeição as reações de aminação demonstrou que ao utilizar o carbonato de cério, uma base fraca, esta era compatível com uma vasta variedade de grupos funcionais, nomeadamente os grupos funcionais que não eram tolerados por uma base forte. Outras bases fracas foram estudadas, tais como, carbonatos de metais alcalinos, fosfatos^{18,19} e bases orgânicas, como aminas terciárias e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), no entanto não demonstraram ser tão eficientes.

A utilização de carbonato de cério faz com que as reações sejam mais lentas comparativamente à utilização de uma base forte, sugerindo que o passo limitante da velocidade do ciclo catalítico seja a desprotonação.¹⁷

I.2 Nanocatálise

A nanotecnologia é o estudo e manipulação dos materiais quando reduzidos a partículas, com dimensão inferior a 100 nanómetros. Esta capacidade de manipular átomos e moléculas permite dar aos materiais propriedades diferentes das que apresentam na sua forma original. É uma tecnologia que tem muita relevância devido à diversidade de áreas científicas onde se podem aplicar os nanomateriais.

A catálise heterogénea tem ganho um papel cada vez mais vital e de extrema importância na indústria da química fina e farmacêutica e na tecnologia química devido às suas vantagens técnicas nomeadamente no processo de produção, competitividade e economia.^{20,21} Na catálise heterogénea, a compreensão estrutural da superfície do catalisador é importante para a otimização e mecanismo dos sistemas catalíticos.

Em contraste, a nível industrial, os catalisadores homogéneos são muitas vezes dispendiosos, difíceis de manusear e envolvem procedimentos complicados de separação, reduzindo assim a sua aplicabilidade. São também de uso limitado devido à formação de complexos metálicos e à contaminação dos produtos finais.

Os catalisadores heterogéneos são de vários tipos, tais como, óxidos mistos de metais, zeólitos, hidrotalcites, catalisadores em suportes sólidos, resinas entre outros.

A nanocatálise é uma área emergente no campo da catálise. Devido ao tamanho reduzido das partículas (1-100nm) (Figura 6), há uma maior exposição dos átomos de metal “ativos” que se encontram expostos na superfície e, deste modo, minimiza-se o custo específico por função. Metais tais como Pd, Pt, Au, Rh têm sido investigados neste género de sistema em várias reações importantes.^{22, 23, 24, 25, 26}

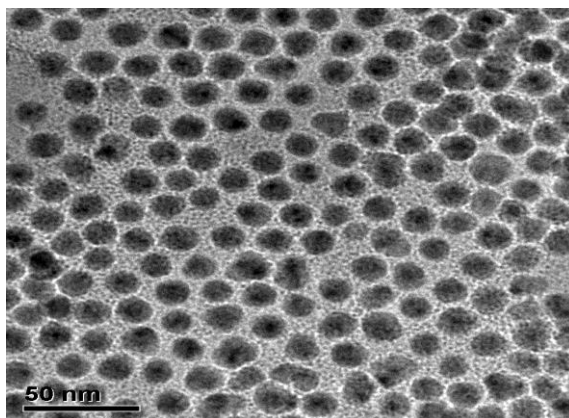


Figura 6 - Exemplo do tamanho de nanopartículas.

O primeiro efeito da redução do tamanho das partículas metálicas é o aumento da área superficial e consequentemente o número de sítios metálicos expostos para catálise, no entanto a maior vantagem de utilizar nanopartículas (NPs) metálicas em catálise é que a estrutura eletrônica da superfície do metal ao encontrar-se em escala nanométrica influencia a atividade dessas mesmas nanopartículas, pois a energia de ligação dos elétrons das orbitais de valência do metal varia consoante o tamanho das NPs.²⁷

As nanopartículas como catalisadores apresentam as vantagens dos catalisadores homogêneos, tais como o ganho em seletividade e atividade, e as vantagens dos catalisadores heterogêneos, nomeadamente a facilidade de separação do meio reacional, tornando-os assim cada vez mais importantes e de uso crescentes na área da catálise heterogênea.

Nano-suportes tais como ZrO_2 (dióxido de zircônio), MgO (óxido de magnésio), Al_2O_3 (óxido de alumínio), CaO (óxido de cálcio) e SiO_2 (dióxido de silício), têm atraído muita atenção, devido à versatilidade da superfície física, propriedades catalíticas e aplicações em catálise.^{28, 29, 30}

A excelente atividade catalítica associada a estes nano-óxidos é devido à sua grande área superficial, inerentes propriedades de adsorção e sítios ativos.³¹

A química “verde” tem apostado na nanocatálise, pois evita a utilização de solventes inflamáveis, reagentes tóxicos, condições reacionais agressivas e separações demoradas.^{32, 33}

1.2.1 Magnetite (Fe_3O_4)- um nano-suporte

Magnetite ou também conhecida por ferrite (Fe_3O_4), é um suporte de óxido ideal, pois é fácil de preparar e tem uma superfície muito ativa para a adsorção ou imobilização de metais e ligandos. Mais ainda, é facilmente removível com o auxílio de um ímã por decantação do meio reacional (Figura 7), tornando assim o catalisador mais sustentável. Nos últimos anos várias formas de óxido de ferro foram implementadas em catálise, tais como: FeO (óxido de ferro II), Fe_2O_3 (óxido de ferro III), $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (hematite), $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (fase beta) e $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (maghemite).²²



Figura 7 - Modo de separação do nanocatalisador com o auxílio de um magnete.

A magnetite apresenta uma estrutura espinela cubica inversa (Figura 8), onde a célula unitária tem propriedades interessantes devido ao facto de ter catiões não equivalentes em dois estados de valência (Fe^{2+} e Fe^{3+}) e iões O_2^- na estrutura cristalina, levando assim a uma estrutura magnética única.³⁴

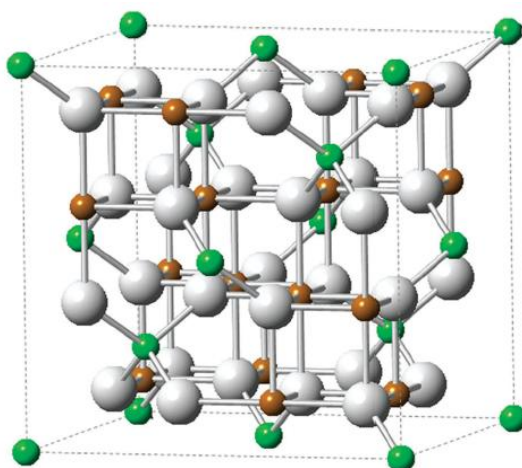


Figura 8 - Estrutura cristalina de Fe_3O_4 , onde a verde estão os átomos de Fe^{2+} , a castanho os átomos de Fe^{3+} e a cinzento os átomos de O_2^- .³⁴

Nanopartículas de magnetite são um material inerte, com um elevado número de aplicações, nomeadamente em biotecnologia, biomedicina e catálise.

Para produzir magnetite com as propriedades magnéticas e catalíticas pretendidas, as nanopartículas magnéticas (MNPs) de magnetite ligam-se a metais ou enzimas para poder gerar nano-conjugados. Num artigo recente de revisão Gawande e Varma é abordada a síntese e modificação superficial de nano-magnetite com metais, ligandos orgânicos, organocatalisadores, carbenos N-heterocíclicos (NHC), e catalisadores quirais e suas aplicações em catálise e química orgânica de síntese.²²

I.2.2 Caracterização de nanocatalisadores magnéticos

É de extrema importância a caracterização de nanomateriais ou nanocatalisadores magnéticos suportados em magnetite, pois as características e comportamento destes materiais são diferentes de outros materiais com a mesma composição. É vasto o leque de parâmetros que têm de ser avaliados para caracterizar estes materiais.

Existem sete características fundamentais (Figura 9), desde a aglomeração à distribuição do tamanho da partícula, forma, características superficiais e presença de impurezas que necessitam ser determinadas para a caracterização total de uma nanopartícula (NP) / nanopartícula magnética (MNP).

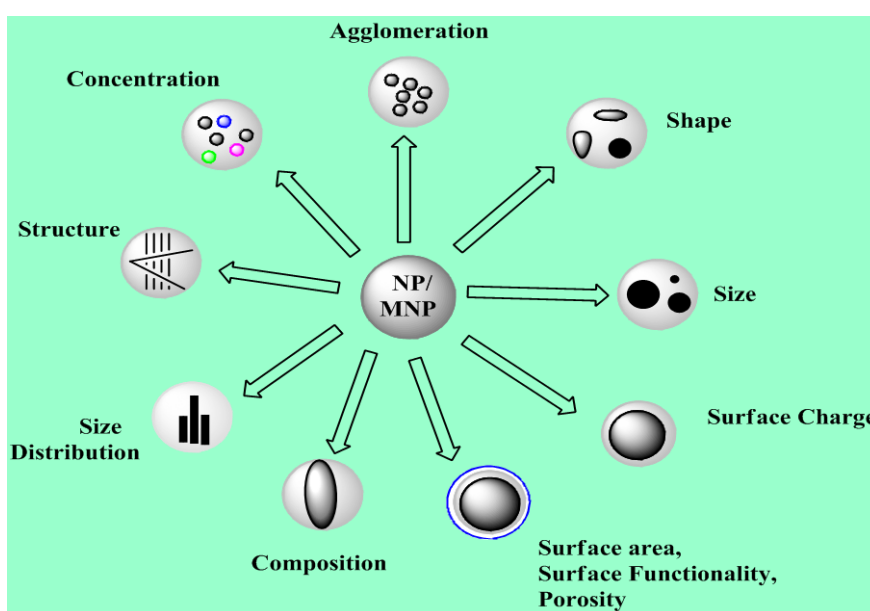


Figura 9 - Características de nanomateriais magnéticos.²²

O tamanho dos materiais de magnetite, que deverá se situar no intervalo nano (1-100nm), deverá ser determinado por microscopia de transmissão eletrônica (TEM) (Figura 10). A microscopia eletrônica de varrimento (SEM) é igualmente importante para saber mais sobre a forma e os intervalos de tamanho das nanopartículas. O tamanho das MNPs é uma característica muito importante pois influencia a atividade catalítica. Usualmente, a atividade catalítica aumenta quanto menor for o tamanho das nanopartículas de magnetite, isto porque estas contêm uma grande quantidade de locais cataliticamente ativos em comparação com partículas maiores.²²

Outras técnicas são utilizadas para a caracterização dos nanomateriais magnéticos, tal como a difusão dinâmica luz (DLS), que é utilizada para determinar o diâmetro médio do tamanho das NPs em solução. A difração de raio-X (XRD) é empregue para identificação das fases cristalinas, orientação, propriedades estruturais e o arranjo atômico das MNPs. Para confirmação da natureza, energia de ligação e estado de oxidação do material é utilizado a

espectroscopia de fotoeletrões de raio-X (XPS). Espectroscopia de emissão atômica de plasma indutivo (ICP-AES) e fluorescência de raio-X (FRX), são usadas para determinar a composição do metal no nanomaterial, sendo o ICP-AES considerado uma técnica mais precisa no que toca à identificação e determinação de qualquer possível lixiviação de metais no produto final.²²

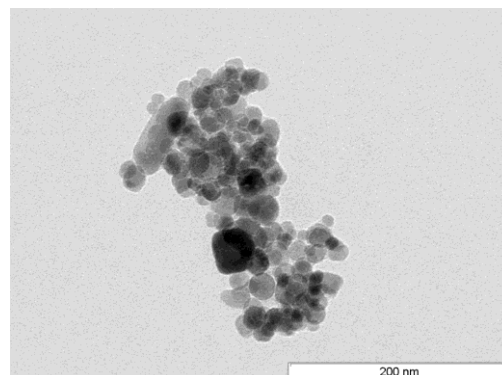


Figura 10 - Aparelho TEM que permite saber o tamanho da nanopartícula e natureza do material, acompanhado da imagem que o aparelho permite visualizar.

I.2.3 Aplicação de catalisadores metálicos suportados em magnetite em reacções orgânicas

Nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 têm emergido como um suporte para a imobilização versátil de metais ou ligandos orgânicos, uma vez que são de baixo custo, não-tóxicos e quimicamente estáveis.²² Tem sido realizado estudos acerca da utilização deste nano-suporte magnético impregnado com metais, nomeadamente de cério³⁵, cobalto³⁶, molibdénio²³, entre outros, utilizando-os em reacções de síntese orgânica.

Um exemplo de sucesso da utilização deste nano-suporte de magnetite impregnado de Co foi observado na oxidação de álcoois usando tetrabutyl-hidroperóxido (TBHP) como oxidante (figura 11).³⁶

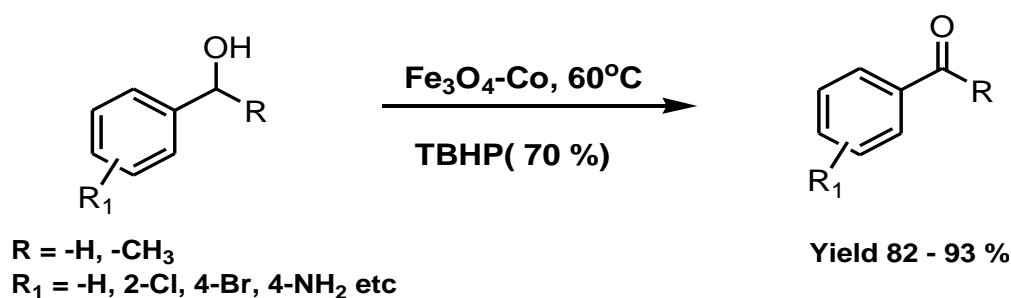


Figura 11 - Utilização de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Co}$ em reações de oxidação de álcoois.

O catalisador mostrou ser bastante eficaz na oxidação de benzoína sem que ocorra clivagem de ligações carbono-carbono, o que geralmente é observado nos métodos convencionais. Outro exemplo da eficiência da aplicação da magnetite em reações orgânicas, é a síntese de di- e tetrahidropiridinas usando o nanocatalisador de Ferrite-Ce (figura 12).³⁵ O nanocatalisador de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Ce}$ resulta da adsorção de Ce na superfície da magnetite usando para tal CAN (nitrato de amônio de cério).

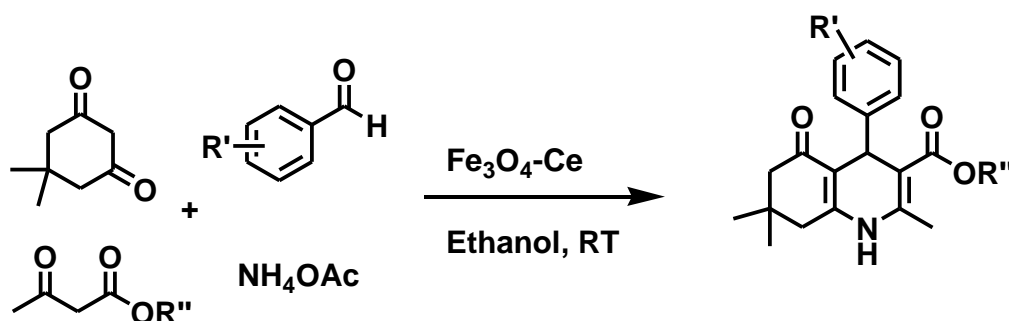


Figura 12 - Utilização do nanocatalisador de Ferrite-Ce na síntese de 1,4-dihidropiridinas.

Um nanocatalisador magneticamente separável e facilmente preparados com estas características e esta projeção poderá vir a ter um notável alcance em química verde.²³

Um outro caso de sucesso foi observado na aplicação de um catalisador de magnetite impregnado com níquel ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Ni}$) na redução de compostos nitroaromáticos e compostos carbonilo usando glicerol como fonte de hidrogénio (figura 13).³⁷

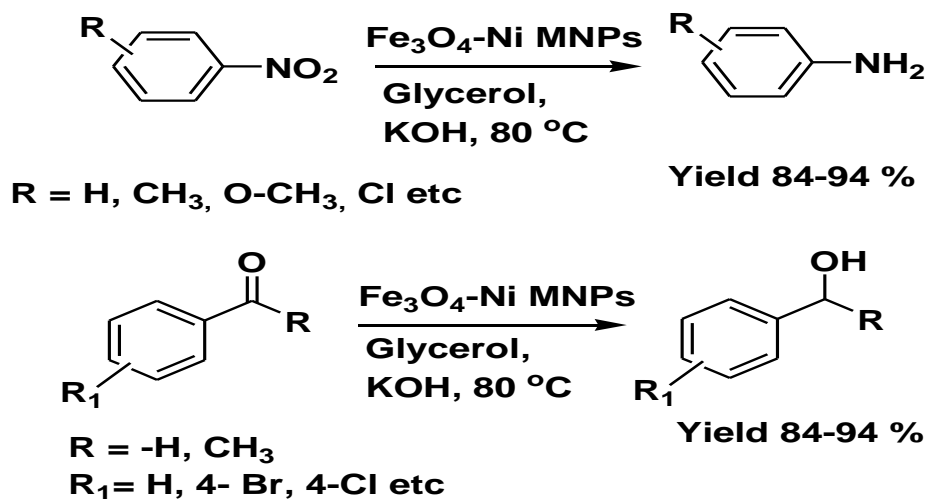


Figura 13 - Utilização do nanocatalisador de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Ni}$ em reações de redução.

Também a modificação de magnetite pela adsorção na sua superfície de um ligando orgânico, neste caso a cisteína mostrou ser um caso de sucesso na aplicação em reações de multicomponentes (figura 14).³⁸

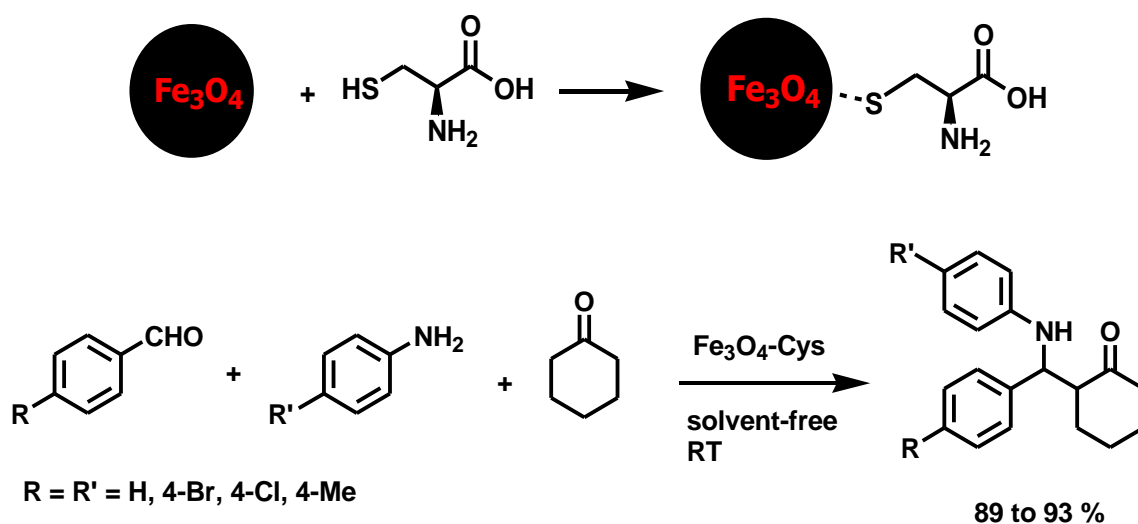


Figura 14 - Aplicação de um catalisador de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Cys}$ em reações de multicomponentes.

Estes representam apenas alguns exemplos desenvolvidos no grupo onde este trabalho foi efetuado e que demonstram a utilidade e versatilidade deste tipo de suporte na imobilização quer de metais quer de ligandos orgânicos e a sua aplicabilidade a reações tão diversas.

I.2.4 MNP de Paládio

As MNP de Pd incorporadas num suporte magnético tornaram-se um alvo de interesse crescente na catálise heterogênea devido às suas características nomeadamente `sua maior área superficial e facilidade de preparação.³⁹

As nanopartículas de paládio poderão ser preparadas e incorporadas num nano-suporte magnético, tais como, Fe_3O_4 ²², NiFe_2O_4 ⁴⁰, ZnFe_2O_4 ³⁹ e CoFe_2O_4 ⁴¹. Para sintetizar as NP de Pd é utilizado cloreto de paládio II (PdCl_2) em água e adicionado uma solução de PEG-400 (Polietileno glicol 400) (figura 15) ficando sob agitação. A presença das nanopartículas fica evidente quando a solução muda da cor amarela para preto.⁴⁰

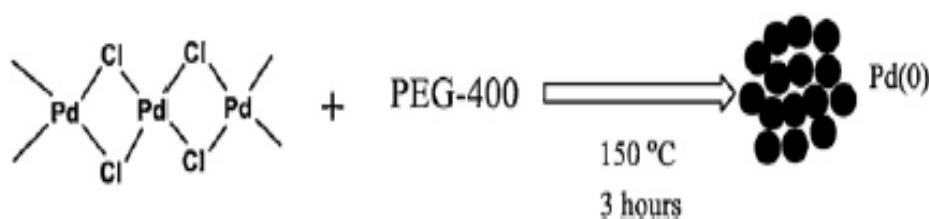


Figura 15 - Modo de preparação de nanopartículas de Pd.

Os catalisadores utilizando MNP de paládio em nano-suportes magnéticos foram utilizados em diversas reações de acoplamento cruzado, como as reações de Suzuki e de Heck^{42 41}, como podemos observar na figura 16 a) e b) respetivamente. Também existe estudos da eficácia da utilização destas MNPs de paládio em reações de hidrogenação, mais especificamente de 4-nitroanilina e dinitrobenzeno (DNB).⁴⁰

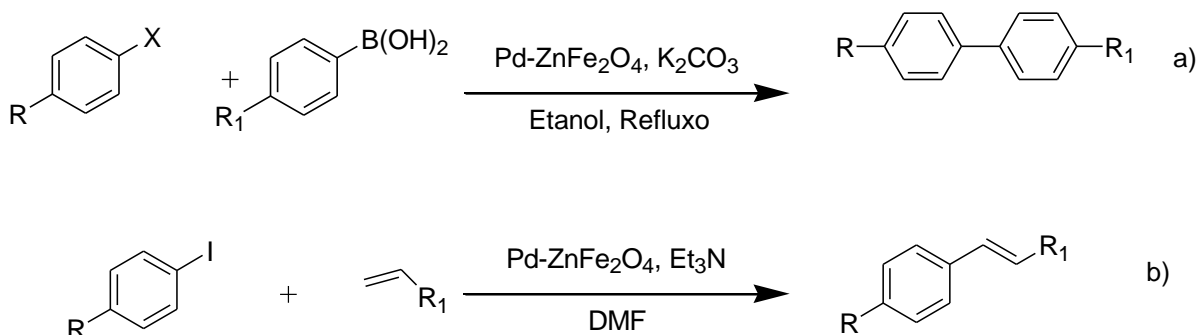


Figura 16 - MNPs de Pd em síntese orgânica: a) reação de acoplamento de Suzuki de halogenetos de arilo com o ácido fenilborônico; b) reação de Heck de halogenetos de arilo com alcenos.

As aplicações das MNPs de paládio em várias transformações demonstraram a elevada estabilidade, fiabilidade e sustentabilidade pois são facilmente recuperados por separação magnética e reutilizado em múltiplos ciclos sem perda da atividade, sendo um ponto importante para os processos industriais.^{39, 40, 41}

Capítulo II – Discussão de Resultados

II.1 Preâmbulo

Este trabalho teve por objetivo sintetizar arilaminas tendo por base um novo nanocatalisador de ferrite-Pd e recorrendo-se às condições reacionais descritas abundantemente na literatura como as ideais nas reações de arilação de aminas de Buchwald-Hartwig. Tendo por base o artigo de *Messaoudi e Alami*⁴³ as reações decorreram dentro dos parâmetros estabelecidos por estes autores para a reação de Buchwald-Hartwig à temperatura de refluxo do solvente dioxano, utilizando como base o carbonato de cério, na função de ligando utilizou-se xantphos, mas como catalisador utilizou-se um nanocatalisador magnético de ferrite-Pd. Procederam-se também a algumas variações das condições experimentais, nomeadamente solvente, temperatura e o reagente de arilação com substituintes eletrodoadores ou eletrodeficiente, Os resultados estão organizados do seguinte modo: síntese de aminas e amidas di-substituídas, de seguida a síntese de aminas tri-substituídas e por fim o estudo de eficácia do nanocatalisador.

II.2 Preparação e caracterização do nanocatalisador de (Fe₃O₄)Pd

Para efetuar a preparação do nanocatalisador de Fe₃O₄-Pd, juntou-se num balão cloreto de paládio, cloreto de potássio, óxido de ferro e água destilada, mantendo-se em agitação à temperatura ambiente. Após uma hora de agitação adicionou-se uma solução de NaOH 0,1M até atingir o pH 13, e a mistura permaneceu em agitação durante 24h para se realizar a redução do paládio na superfície de ferrite. Esquemáticamente o processo está representado na figura 17. As quantidades usadas foram pensadas para se obter uma percentagem de Pd no catalisador final rondando os 4-5%, no que está de acordo com os valores obtidos experimentalmente na análise por ICP.

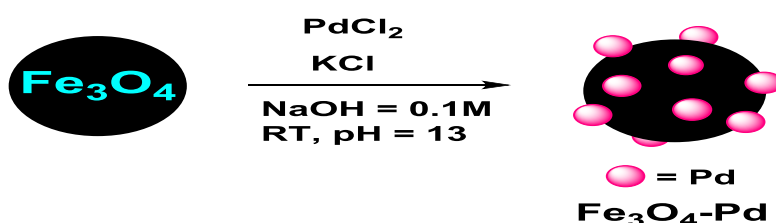
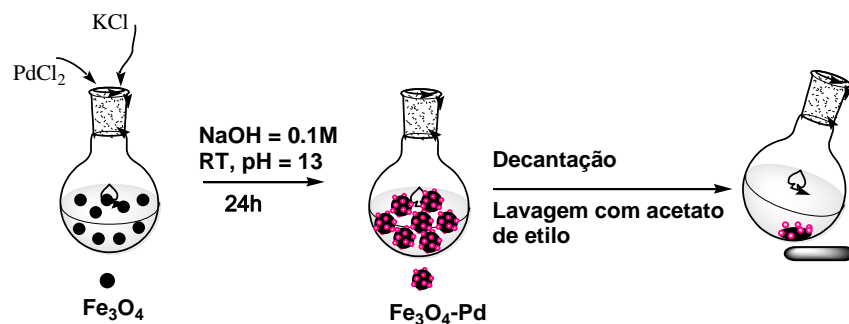


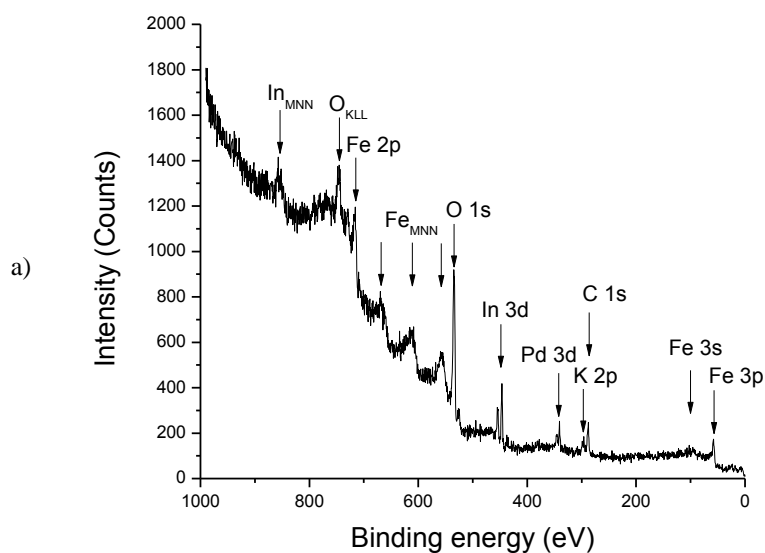
Figura 17– Esquema reacional da preparação de Ferrite-Pd.

Posteriormente realizou-se a sua lavagem com acetato de etilo através de decantações com o auxílio de um ímã e evaporou-se o solvente, o que esquematicamente se representa no esquema 1.



Esquema 1- Modo de preparação e lavagem do nanocatalisador.

Após secagem do nanocatalisador de Ferrite-Pd procedeu-se à sua caracterização. Na análise por XPS, cujo espectro é apresentado na figura 18, pode-se observar o espectro de Pd suportado na superfície da ferrite, em que o paládio se encontra principalmente como PdO_2 e PdO .



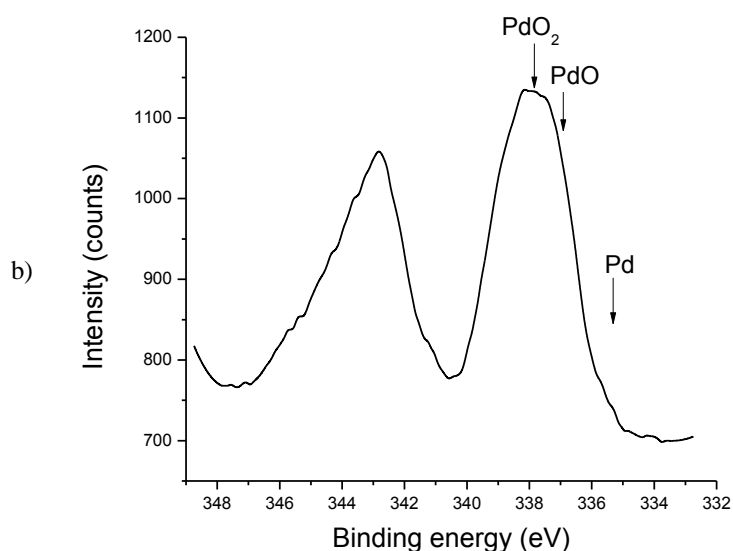


Figura 18 – a) Espectro de XPS do nanocatalisador de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$ e b) Expansão da linha Pd 3d .

A determinação do tamanho das partículas foi obtido por XRD, para determinar o tamanho do cristal da nanopartícula, sendo este em média de 29,1nm calculado de acordo com a equação de Debye-Scherrer. A análise por TEM corrobora estes resultados tal como apresentado na figura 19.

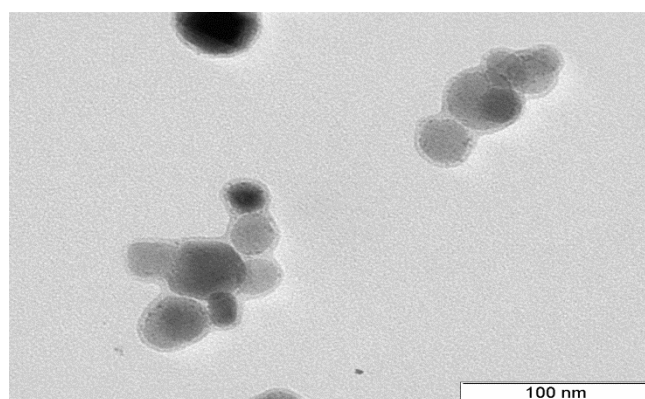


Figura 19 – Resultado do TEM.

Ao finalizar a nossa caracterização, realizou-se uma análise de ICP a qual indicou uma percentagem de 4,54% de Pd.

II.3 Preparação de amins secundárias

II.3.1 Determinação das condições experimentais ideais

Para a preparação de amins secundárias, mais propriamente a reação de preparação da difenilamina (1), procedeu-se de acordo com as condições já descritas na literatura e que apresentaram bons rendimentos na reação de Buchwald-Hartwig, nomeadamente o uso de xantphos como ligando, carbonato de cézio como base e dioxano como solvente. A difenilamina foi obtida num rendimento excelente, quase quantitativo, de 98%, quando se usou como proporção estequiométrica, 1 equivalente de anilina (2) para 2 equivalentes de iodobenzeno, 0,05 eq. do ligando, xantphos, e 2eq. de base, neste caso carbonato de cézio (entrada 1, tabela 1 e Figura 20). A quantidade de catalisador utilizado foi de 25 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$ para 25mg (0,27 mmol) de anilina. O catalisador utilizado nesta reação foi preparado anteriormente por Manoj B. Gawande e apresentou no ICP a percentagem de Pd de 9,28%. Esta percentagem de Pd significou para a reação em causa 0,023 mmol de Pd. Esta decorreu á temperatura de refluxo em atmosfera inerte até não se observar mais anilina. Procedeu-se de seguida à alteração do ligando usado recorrendo-se à trifenilfosfina (PPh_3), no entanto o rendimento foi inferior e o tempo de reação substancialmente mais longo (entrada 2, tabela 1). A mudança para outro reagente de arilação, mais económico e disponível baixou substancialmente o rendimento e aumentou o tempo da reação (entrada 3, Tabela.1, Figura 20). No entanto, alterando a percentagem dos reagentes, o tempo da reação já diminui e aumenta o rendimento, o que pode significar que em certas condições não será de excluir o recurso a reagentes bromados, mais económicos (entrada 4, Tabela 1, Figura 20).

Tabela 1- Estudo das condições ideais da reação de arilação.

Entrada	Anilina (eq. / mmol)	Ph-X (2 eq.)	Ligando (0,05 eq.)	Tempo (h)	Difenilamina (%)
1	1 / 0,27	Ph-I (0,54 mmol)	XANTPHOS	24	99
2	1 / 0,27	Ph-I (0,54 mmol)	PPh_3	68	74
3	1 / 0,27	Ph-Br (0,54 mmol)	XANTPHOS	268 (11 dias)	35
4	2 / 0,54	Ph-Br (0,54 mmol)	XANTPHOS	96	73

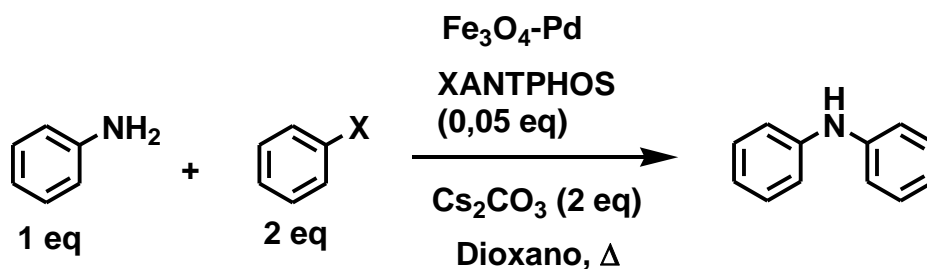


Figura 20 – Esquema reacional aplicado ao longo das reações de arilação.

Sendo o passo inicial desta reação a adição oxidativa do catalisador de paládio e sendo esta reação mais favorável na presença de ligações mais polarizáveis ou com melhores grupos de saída⁴⁴, a diferença verificada no rendimento quer no tempo de reação é expectável.

Na figura 21 o espectro de ¹H-RMN da difenilamina obtida com as respetivas atribuições apresentadas na Tabela 2, que se encontram de acordo com a literatura.⁴⁵

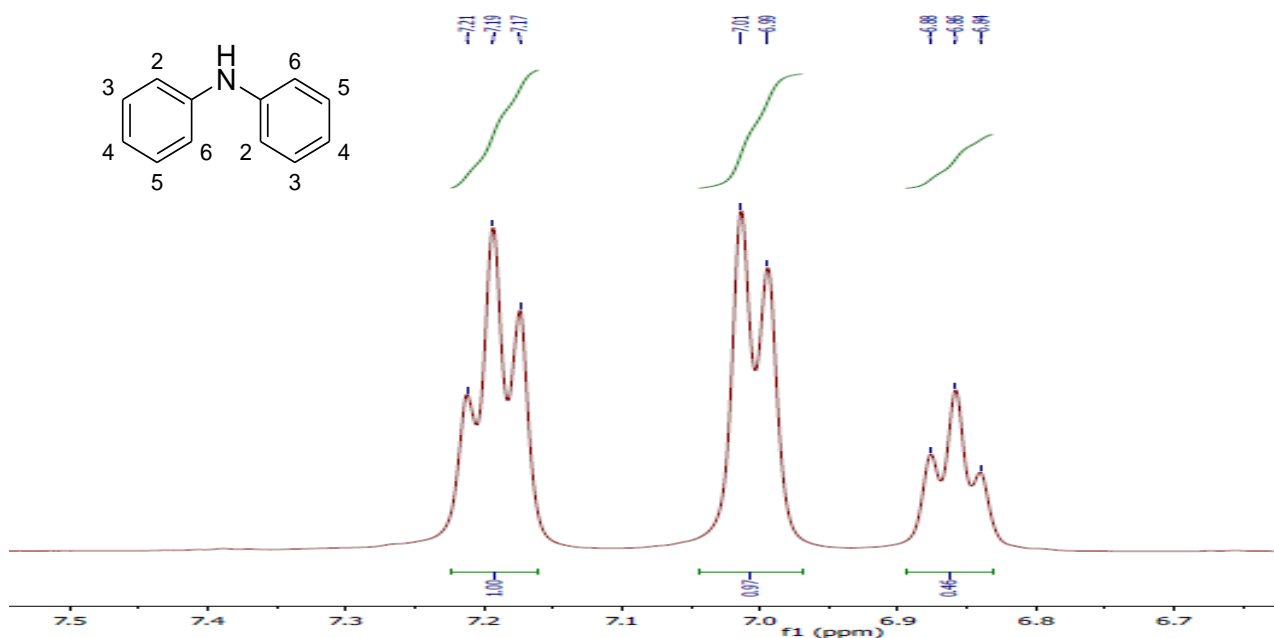
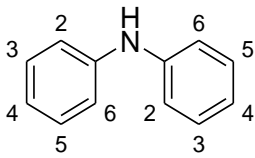


Figura 21 - Espectro de ¹H-RMN da difenilamina (1).

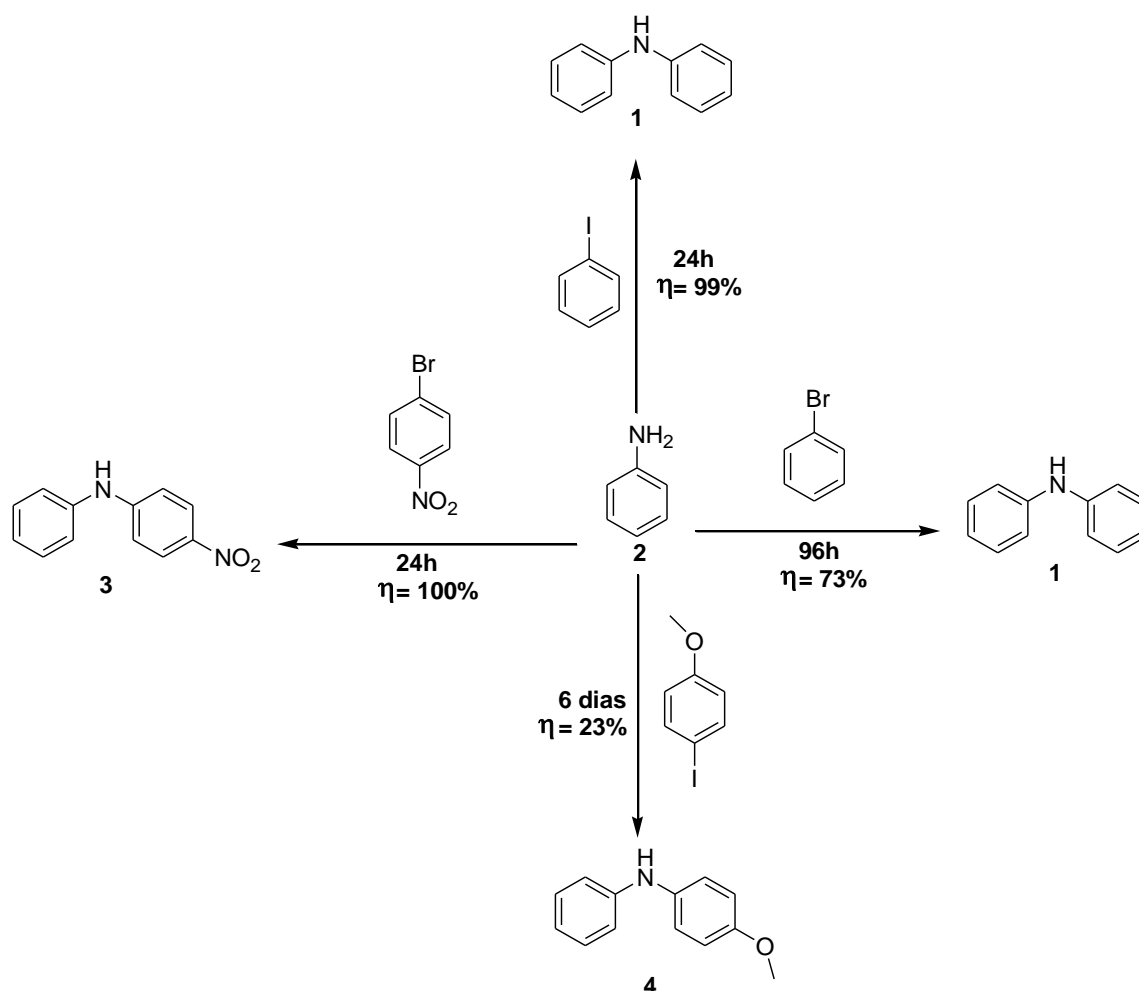
Tal como seria expectável, os protões mais blindados, *orto* (H2 e H6) e *para* (H4) apresentam-se a campo mais alto respetivamente a 7,00.e 6,86 ppm em relação aos protões *meta* (H3 e H5) menos blindados e que aparecem como um triplete a 7,19 ppm.

Tabela 2 - Dados espectroscópicos de ^1H -RMN e IV da difenilamina (1).

Estrutura	
 <p>(1)</p>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3382 (m, estiramento N-H de aminas secundárias)	7.19 (4H, t, $J = 8\text{Hz}$, H3+5)
3039 (f, estiramento C-H sp_2)	7.00 (4H, m, H2+6)
1596 (m, estiramento C=C)	6.86 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$, H4)
1318 (m, estiramento C-N aromático)	5.76 (1H, s, NH)

II.3.2 Estudo do efeito do substituinte

O esquema 2 apresenta as várias reações químicas que se realizaram ao longo deste trabalho, onde mantendo-se o substrato, a anilina e variando-se o reagente de arilação se efetuou o estudo da reatividade do nanocatalisador de Ferrite-Pd.



Condições reaccionais: 0,27 mmol anilina, 2 eq. de Ph-X, 0,05 eq. de Xantphos, 25 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$, dioxano a refluxo

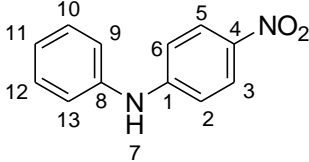
Esquema 2 - Reações realizadas para formação de aminas di-substituídas variando o reagente de arilação

Tal como seria espectável, pelas razões anteriormente apresentadas, reagentes de arilação mais eletrodeficientes, tal como o 4-bromo-nitrobenzeno dão excelentes resultados tendo a *N*-(4-nitrofenil)anilina (3) sido obtida num rendimento quantitativo (100%). Ao invés, grupos eletrodoadores no anel aromático baixam a reatividade do substrato com o consequente decréscimo no rendimento. A reação com o iodoanisole apresenta um rendimento de apenas 23% para formação de *N*-(4-metoxifenil)anilina (4). A diferença de reatividade do substrato é também patente no tempo de reação. Na reação com o 4-bromo-nitrobenzeno a reação decorre durante 24h e na reação com o iodoanisole são necessários 6 dias, sendo ambas as reações completas.

Os desvios químicos no espectro de RMN de protão dos sinais correspondentes a *N*-(4-nitrofenil)anilina (3) apresentados na tabela 3 estão de acordo com os dados da literatura.⁴⁶

Os prótons H3 e H5 apresentam-se como um duplete com um desvio químico de 8.05 ppm. São os prótons que surgem a campo mais baixo, devido ao efeito eletroatrator do grupo nitro que pelo efeito de ressonância provoca um efeito de desblindagem nos prótons *orto*. Já devido ao efeito contrário, o átomo de azoto da função amina devido ao efeito eletrodoador provoca uma blindagem dos prótons H9 e H13 os quais surgem a 6.88 ppm como duplete. Este efeito é mais acentuado nos prótons *orto* deste anel do que nos prótons H2 e H6 do outro anel devido à presença do grupo nitro. O tripleto a 7,33 ppm tem origem nos prótons H10 e H12 e os restantes prótons dão origem ao multiplete que aparece entre 7,15-7,08 ppm. Por fim o próton do grupo amina aparece a 5.23 ppm em forma de singleto largo. A presença do grupo nitro na nossa estrutura é evidente na análise de IV pela presença do estiramento simétrico e assimétrico da ligação NO₂ a 1584 e 1303 cm⁻¹.

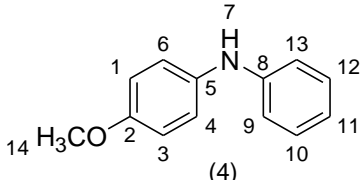
Tabela 3 - Valores de ¹H-RMN e IV de *N*-(4-nitrofenil)anilina (3).

Estrutura	
 <p>(3)</p>	
IV (KBr) (ν _{max} cm ⁻¹)	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ (ppm)
3341 (m, estiramento N-H de aminas secundárias) 1604 (m, C=C) 1584 e 1303 (f, estiramento NO ₂) 1250 (m, estiramento C-N aromático)	8,05 (2H, d, <i>J</i> = 9.2 Hz, H3+5), 7,33 (2H, t, <i>J</i> = 8 Hz, H10+12) 7,15-7,08 (3H, m, H2+6+11) 6,88 (2H, d, <i>J</i> = 12 Hz, H9+13) 5.23 (s, NH, H7)

Já na preparação de *N*-(4-metoxifenil)anilina (4) a reação foi muito mais lenta e a purificação do produto final também se mostrou complicada.

No espectro de ¹H-RMN do *N*-(4-metoxifenil)anilina (4), os prótons H1 e H3 em posição *orto* em relação ao grupo metoxilo e H4 e H6 em posição *orto* em relação ao grupo amino surgem a campo mais alto devido ao efeito eletrodoador destes grupo presente no anel aromático apresentando desvios químicos de 7,04 e 6,83 ppm, respetivamente, e ambos na forma de duplete. Em relação, aos prótons H10 e H12 em *meta* e H9 e H13 em *orto* no anel fenilo estes apresentam-se em campo mais baixo respetivamente aos prótons do outro anel, nomeadamente a 7,10 e 6,90 ppm em forma duplete e tripleto respetivamente. Por fim é evidente a presença dos prótons do grupo metoxilo, com um desvio químico de 3,75 ppm em forma de singleto. Já no espectro de IV é evidente a presença do produto esperado pois apresenta a 1249 e 1033 cm⁻¹ o estiramento da ligação C-O de éteres aromáticos (tabela 4).

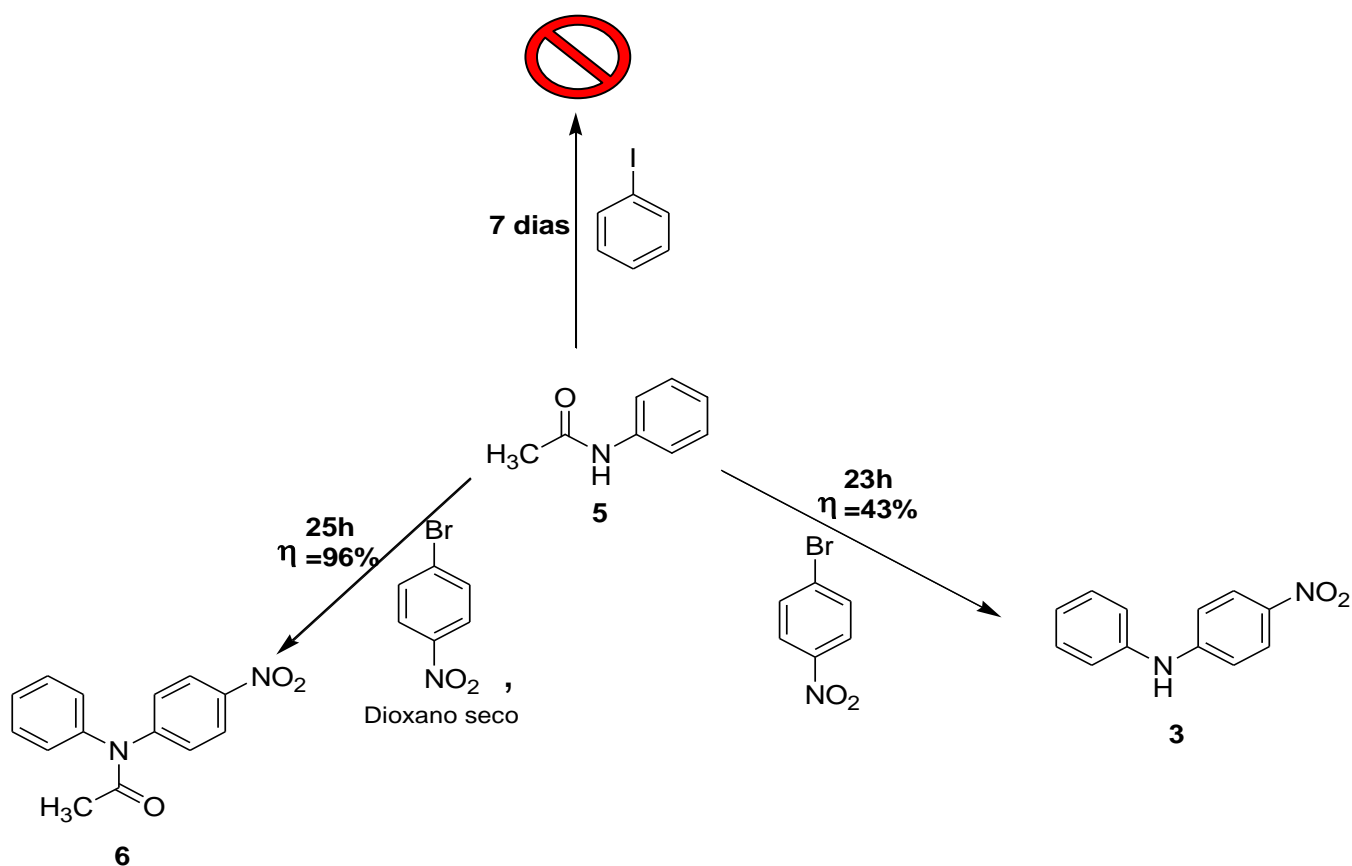
Tabela 4 - Dados espectrais de ^1H -RMN e IV de N-(4-metoxifenil)anilina (4).

Estrutura	
 <p>(4)</p>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3387 (m, estiramento N-H de aminas secundárias)	7.13 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, H10+12)
3054 (f, estiramento C-H sp_2)	7.04 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H1+3)
2957 e 2836 (l,fr, estiramento CH_3)	6.90 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H9+13)
1596 e 1513 (m, estiramento C=C)	6.83 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H4+6)
1297 (m, estiramento C-N aromático)	6.72 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, H11)
1249 e 1033 (f, estiramento C-O éteres aromáticos)	3.75 (3H, s, C14)

Verificou-se assim que a presença de grupo eletroatratores no agente de arilação favorecem a reação, ao invés de grupos eletrodoadores. Na reação de arilação da anilina, os rendimentos na reação com iodobenzeno, bromobenzeno, 4-bromo-nitrobenzeno e iodoanisol foram respectivamente de 99, 73, 100 e 23%.

II.3.3 Variação do reagente de arilação quando o substrato é a acetanilida

O esquema 3 representa as reações realizadas tendo como substrato uma amida, mais propriamente a acetanilida (5), onde se variou o reagente de arilação. Aplicando as condições anteriormente descritas, a presença do grupo acetilo no átomo de azoto provocou um efeito drástico na reação já que ao reagir a acetanilida com iodobenzeno, após 7 dias de reação, esta não apresentou formação de qualquer produto na reação.



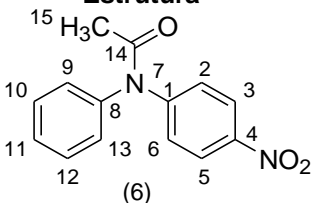
Condições reacionais: 0,27 mmol acetanilida, 2 eq. de Ph-X, 0,05 eq. de Xantphos, 25 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$, dioxano a refluxo

Esquema 3 - Reações efetuadas na arilação da acetanilida.

Surpreendentemente na reação com 4-bromo-nitrobenzeno, obteve-se a *N*-(4-nitrofenil)anilina (3) com um rendimento de 43%, apresentando exatamente as mesmas características estruturais que o composto obtida na reação de 4-bromo-nitrobenzeno com a anilina (2). Tal só poderá ser justificado por ter ocorrido hidrólise do grupo acetilo nas condições reacionais. Para tentar solucionar o problema, realizou-se a mesma reação com a diferença de se utilizar o solvente da reação, o dioxano, seco. Foi assim obtido o produto pretendido, a *N*-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida (6), numa reação que se prolongou por 25h. O produto após purificado por c.c foi obtido sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento excelente de 96%.

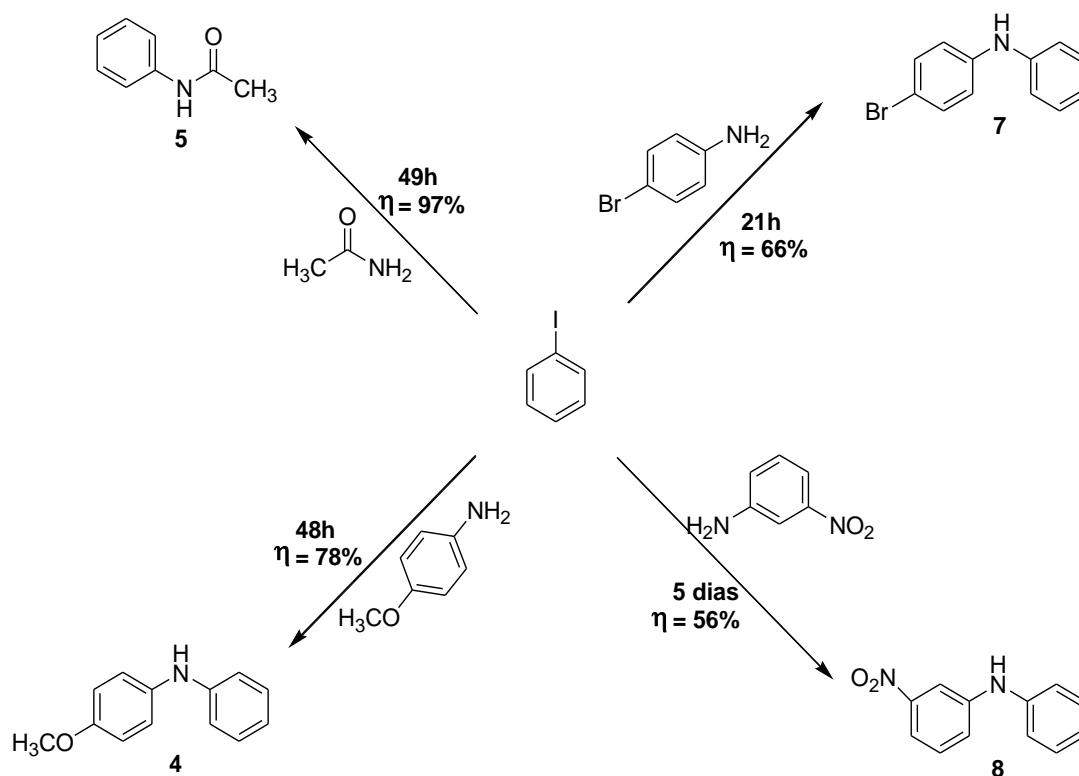
Nos desvios químicos apresentados no espectro de RMN e explícitos na tabela 5 da *N*-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida (6), é de realçar a presença dos prótons H3 e H5 a 8,18 ppm em forma de duplete que surgem a campo mais baixo, devido ao efeito eletroatrator do grupo nitro que pelo efeito de ressonância provoca um efeito de desblindagem nos prótons *orto*. O multiplete seguinte a 7.51 ppm deverá corresponder aos prótons H2 e H6 mais desblindados do que os prótons correspondentes ao anel fenilo que surgem com multiplete entre 7.46-7.43 e 7.29 ppm e que se encontram a campo mais alto. Através do espectro de IV é possível a confirmação da presença do grupo amida que apresenta banda a 1684cm^{-1} característica de amidas N,N-substituídas.

Tabela 5 - Valores de $^1\text{H-RMN}$ e IV da *N*-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida (6).

Estrutura	
 <p>(6)</p>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ (ppm)
3069 (f, estiramento C-H_{sp^2}) 2923 e 2851 (l, fr, estiramento CH_{sp^3}) 1684 (f, estiramento C=O de amidas N,N -substituídas) 1604 (m, estiramento C=C) 1587 e 1366 (f, estiramento NO_2) 1294 (m, estiramento C-N aromático)	8,18 (2H, d, $J = 8$ Hz, H3+5), 7,51 (2H, m, H2+6) 7,46-7,43 (3H, m, H9+13+11) 7,29 (2H, m, H10+12) 2,10 (3H, s, C15)

II.3.4 Estudo da variação do substrato nitrogenado sendo o reagente de arilação o iodobenzeno

O esquema 4 representa as reações realizadas em que se procedeu à variação do substrato nitrogenado e mantendo sempre o mesmo reagente de arilação, neste caso o iodobenzeno, para poder mais uma vez testar a eficiência do nanocatalisador utilizado.



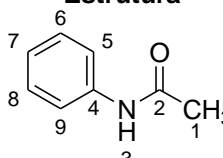
Condições reaccionais: 0,27 mmol arilamina, 2 eq. de Ph-I, 0,05 eq. de Xantphos, 25 mg de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Pd}$, dioxano a refluxo

Esquema 4 - Reações realizadas para sintetizar aminas di-substituídas variando o substrato.

A reação provou ser de grande utilidade na reação de arilação de amidas primárias já que na utilização da acetamida como substrato para a síntese da acetanilida (5), este composto foi obtido num rendimento de 97%.

Os sinais do espectro de RMN de protão da acetanilida apresentados na tabela 6 encontram-se em concordância com a literatura.⁴⁷ Os protões H5 e H9 apresentam-se a 7.43 ppm em forma de duplete e com uma constante de acoplamento de 8Hz típica de protões na posição *orto* e mais desblindados devido ao efeito anisotrópico do grupo carbonilo. Os protões H6/H8 e H7 aparecem a 7.25 e a 7.04 ppm respetivamente, na forma de tripleto e o H3 da amida surge a 7.19 ppm como singleto. Por fim os protões do grupo acetilo, C1, apresentam-se a 2.12 ppm sob a forma de singleto, valor típico de protões adjacentes a grupo carbonilo. Apesar de a reação ser de grande utilidade com amidas primárias verificou-se no entanto que a reação já não é efetiva com amidas secundárias (Esquema 3).

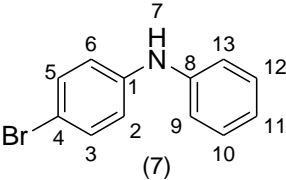
Tabela 6 - Dados espectrais de ^1H -RMN e IV da acetanilida (5).

<div style="text-align: center;"> Estrutura  (5) </div>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3293 (m, estiramento N-H de amidas)	7.43 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H5+9),
3021 (f, estiramento C-H sp_2)	7.25 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, H6+8)
2925 (l, fr, estiramento CH sp_3)	7.19 (1H, s, H3)
1664 (f, estiramento C=O amidas N-substituídas)	7.04 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, H7)
1322 (m, estiramento C-N aromático)	2.12 (3H, s, C1)

A reação com um substrato reativo tal como a 4-bromo-anilina resultou na formação de *N*-(4-bromofenil)anilina (7) num rendimento moderadamente bom de 66% e numa reação tão rápida quanto com a anilina. Não são de excluir neste caso a formação de produtos laterais com origem na formação de ligações C-C resultantes da inserção do catalisador na ligação C-Br. Utilizando o *p*-amino-anisol a reação decorreu durante 48h e o produto, *N*-(4-metoxifenil)anilina (4), obtido num rendimento de 78%. Por outro lado ao utilizar um substrato com um substituinte desativante, 3-nitro-anilina, a reação é substancialmente mais lenta (5 dias) e o produto obtido num rendimento mais baixo (56%).

A análise do espectro de protão de *N*-(4-bromofenil)anilina (7), permitiu verificar que os valores obtidos vão de encontro os dados retirados da literatura.⁴⁶ Entre 7.27-7.15 ppm e sob a forma de multipeto surgem os sinais correspondentes ao anel fenilo (H9-H13) com um desvio químico entre 6.90-6.83 ppm e sob a forma de multipeto e a campo mais forte surgem os sinais correspondentes ao anel com o substituinte bromo. O espectro de IV, confirma a presença do produto pela banda correspondente à ligação C-Br a 749 cm^{-1} (tabela 7).

Tabela 7 - Dados de IV e ^1H -RMN de *N*-(4-bromofenil)anilina (7).

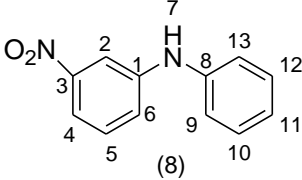
Estrutura	
	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3400 (m, estiramento N-H de aminas secundárias)	
3057 (f, estiramento C-H $_{sp^2}$)	7.27-7.15 (5H, m, H9-H13)
1580 (m, estiramento C=C)	6.90-6.83 (4H, m, H2-H6).
1314 (m, estiramento C-N aromático)	
749 (f, estiramento C-Br)	

A reação para obtenção de *N*-(4-metoxifenil)anilina (4) utilizando *p*-amino-anisol como substrato foi relativamente mais rápida do que quando se utilizou como reagente de arilação o iodoanisol na reação com a anilina. O espectro de ^1H -RMN e a análise de IV (tabela 4) foram realizados para a confirmação do produto pretendido, valores esses já discutidos em II.3.2.

Os desvios químicos do ^1H -RMN de *N*-(3-nitrofenil)anilina (8), preparado através de um substrato eletrodeficiente, encontram-se em concordância com a literatura⁴², como é possível visualizar na tabela 8 e também a sua caracterização por IV.

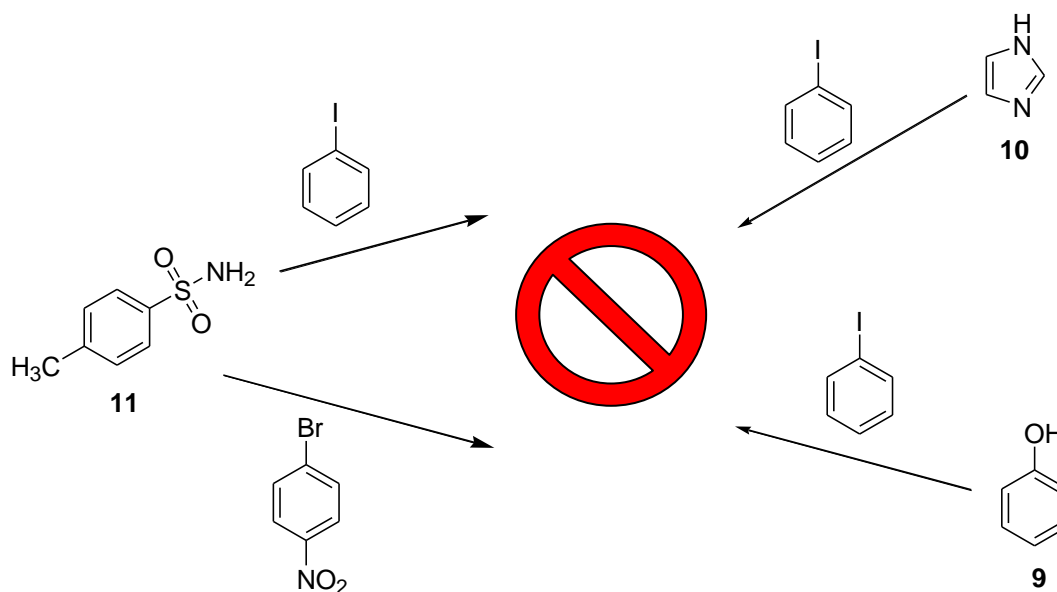
O próton H2 surge como um duplo duplete com acoplamento *meta* de 2,2 Hz com os prótons H6 e H4, que se encontra no campo mais baixo, a 7.84ppm devido ao efeito de ressonância do grupo nitro eletroatrator. De seguida é possível ver em forma de multiplete com um desvio químico de 7.78ppm o próton H6 devido ao acoplamento *orto* com H5 e *meta* com H2 e H4. Entre 7,38 e 7,26 surge um multiplete devido aos prótons H4, H5, H10 e H12 e por fim o duplo duplete e o triplete a 7,14 e 7,0 dos prótons H9/H13 e H11 respetivamente. Por fim é de realçar a presença difusa do grupo amina a 5.23 ppm em forma de singleto largo.

Tabela 8 - Valores espectrais de ^1H -RMN e IV da *N*-(3-nitrofenil)anilina (8).

Estrutura	
	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3379 (m, estiramento N-H de aminas secundárias)	7.84 (1H, dd, $J=2,2$ Hz, H2)
1599 (m, estiramento C=C)	7.78 (1H, m, H6)
1578 e 1337 (f, estiramento NO_2)	7.38-7.26 (4H, m, H4+5+10+12)
1250 (m, estiramento C-N aromático)	7.14 (2H, dd, $J=8$ e 1 Hz H9-H13)
	7,08 (1H, t, $J=7$ Hz, H11)
	5.23 (1H, s, NH)

II.3.5 Aplicabilidade do catalisador a outros substratos

Com o objetivo de estudar outras vertentes das reações de Buchwald-Hartwig, nomeadamente a criação da ligação C-O, arilação de heterocíclicos aromáticos ou amidas, ou a arilação de sulfonamidas aplicando o nanocatalisador de ferrite-Pd, realizaram-se as reações apresentadas no esquema 5, estudando os substratos fenol (9), imidazole (10) e 4-toluenosulfoamida (11) e utilizando como reagente de arilação o iodobenzeno. No entanto, estes estudos das reações de arilação não ocorreram como esperado, sendo que estas não apresentavam formação de produto.



Esquema 5 - Reações de Buchwald-Hartwig que não tiveram sucesso.

Mesmo recorrendo ao 4-bromonitrobenzeno um reagente de arilação que demonstrou ser bastante eficaz com substratos menos reativos, não foi possível observar a formação de produto na reação com a 4-toluenosulfonamida.

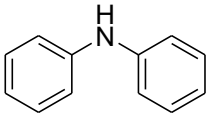
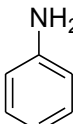
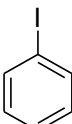
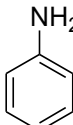
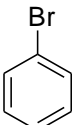
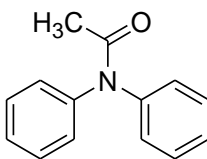
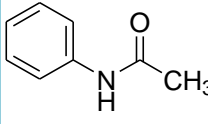
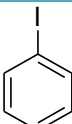
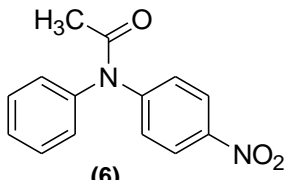
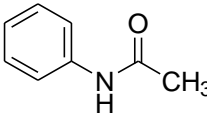
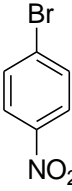
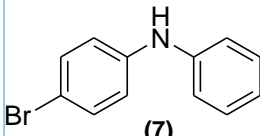
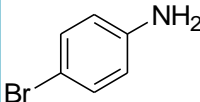
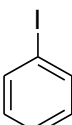
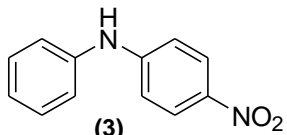
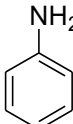
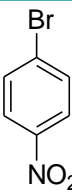
II.3.6 Súmula dos resultados obtidos em função do produto pretendido

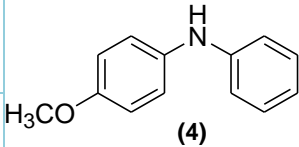
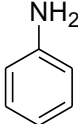
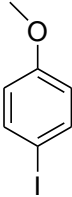
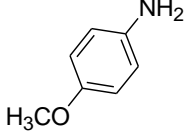
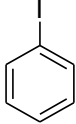
Na tabela 9 apresentam-se resumidamente os resultados obtidos nas várias reações realizadas de modo a se poder concluir sobre as condições experimentais ideais que permitem obter os melhores resultados em função do produto pretendido. Deste modo, para o mesmo substrato, anilina (entrada 1 e 2) verifica-se que para os reagentes de arilação iodobenzeno e bromobenzeno o melhor resultado é obtido com o iodobenzeno o qual possui um melhor grupo de saída (99% vs 73%). O mesmo se verificou quando se usou como substrato a acetanilida (entradas 3 e 4). Aqui novamente o reagente mais electrodeiciente o 4-bromo-nitrobenzeno permitiu obter um excelente resultado (96%), enquanto que com o iodobenzeno e com um substrato menos reativo acetanilina vs anilina não ocorreu reacção.

A síntese do *N*-(4-nitrofenil)anilina, é a reação com melhor rendimento (100 %), isto devido ao facto de o reagente de arilação utilizado ser ainda mais reativo do que o iodobenzeno, facilitando a reação. Grupos desativantes no substrato amina baixam o rendimento da reação (entrada 1 vs 5). Quando se utilizou como substrato a 4-bromoanilina, na reação com iodobenzeno, obtém-se um rendimento mais baixo, de 66%. Isto é também patente na formação da *N*-(4-metoxifenil)anilina a qual se formou com dois rendimentos extremamente distintos, sendo uma reação mais fácil de ocorrer utilizando como substrato o *p*-amino-anisol o que permitiu obter o produto com um rendimento de 78% (substrato muito reativo e rico em eletrões devido ao grupo metoxilo muito ativante) aumentando assim a reatividade em

comparação com a reação em que se utilizou o iodoanisol como reagente de arilação e o produto foi obtido em apenas 23% (entradas 7 e 8).

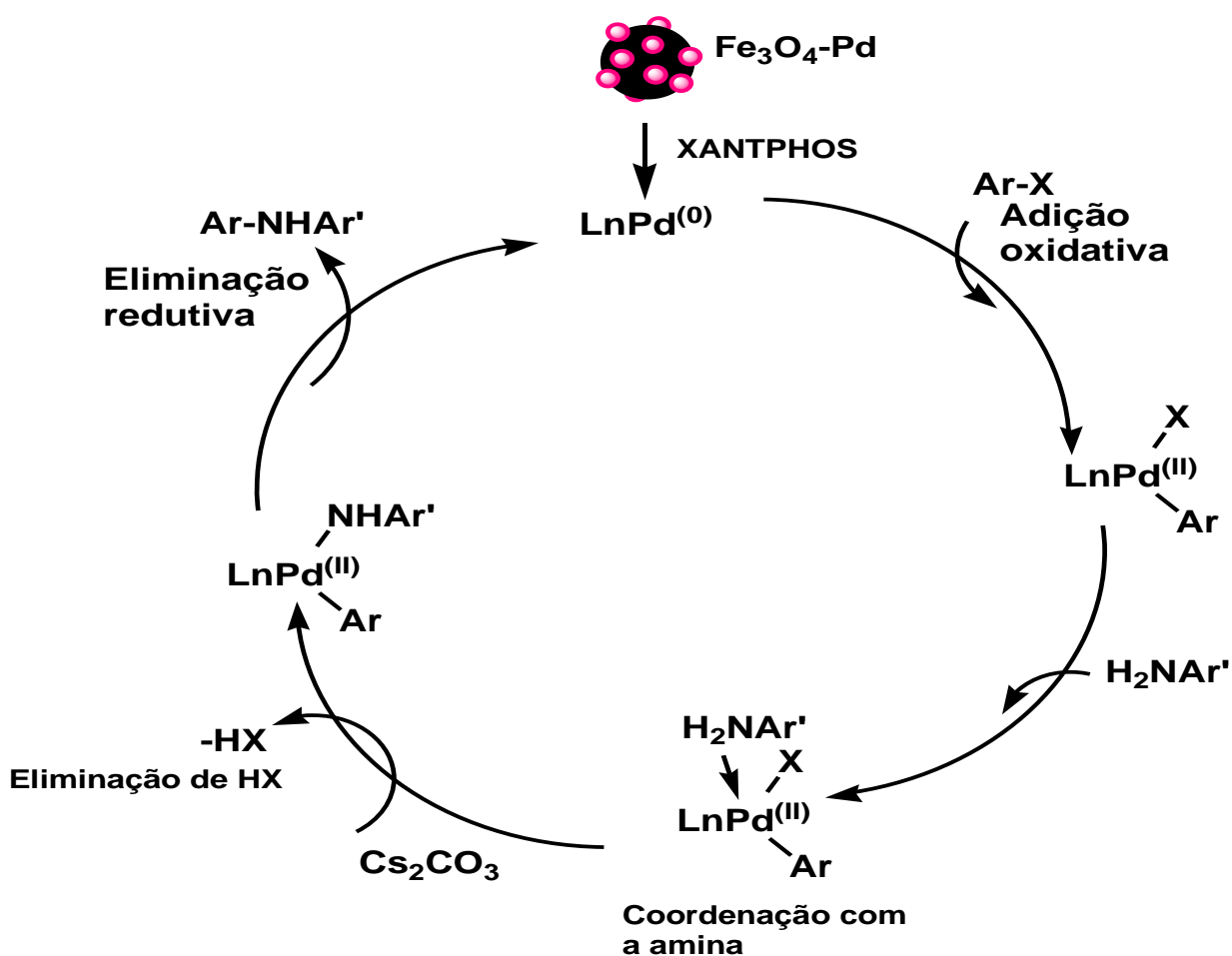
Tabela 9 - Resumo dos resultados obtidos.


Entrada	Produto	Substrato	Reagente de arilação	Rendimento (%)
1	 (1)	 (2)		99
2		 (2)		73
3		 (5)		S/ resultado
4	 (6)	 (5)		96
5	 (7)			66
6	 (3)	 (2)		100

7	 (4)	 (2)		23
8				78

II.4 Ciclo Catalítico de Buchwald-Hartwig utilizando Ferrite-Pd

Ao longo desta dissertação faz-se um estudo acerca da eficiência deste novo nanocatalisador de Ferrite-Pd aplicado às reações de Buchwald-Hartwig. Apesar de não se ter feito nenhum estudo mecanístico neste trabalho para a aplicação deste catalisador, pode estabelecer-se um ciclo catalítico em tudo semelhante ao apresentado na introdução (Fig. 2) e que é aqui extrapolado para este catalisador e apresentado no Esquema 6.



Esquema 6 - Ciclo catalítico de Buchwald-Hartwig aplicando o nanocatalisador de ferrite-Pd, onde  representa as nanopartículas de paládio paládio ou espécies afim na superfície da magnetite.

II.5 Preparação de aminas terciárias pelo processo de Buchwald-Hartwig

II.5.1 Preparação da trifetilamina

Para otimização da reação de preparação da trifetilamina (12) foram realizados vários ensaios onde se variaram algumas condições experimentais. Utilizando o método geral descrito em II.3 e usando como reagente arilante o iodobenzeno e como substrato nitrogenado a difetilamina a reação decorreu á temperatura de refluxo do dioxano, durante 6 dias, tendo a trifetilamina sido obtida num rendimento de 46%.

Uma vez que os valores de rendimento para a arilação de aminas terciárias não era satisfatórios, realizou-se um estudo mudando algumas condições experimentais, nomeadamente temperatura de refluxo, solvente e o número de equivalentes dos reagentes, como é apresentado na tabela 10.

Também a reação, realizada na presença de acetato de prata para facilitar a remoção do átomo de iodo não se mostrou vantajosa visto que o seu rendimento não foi além dos 25%.

Ao tentar mudar o solvente e a temperatura da reação verificou-se que o solvente mais adequado era o dioxano. Resultados obtidos com outros solventes tais como DMF ou o DMSO, que são solventes que exigem temperaturas elevadas, as reações simplesmente não ocorriam ou obtinha-se baixos rendimentos, observando também que o nanocatalisador ficava deteriorado. Alterando a estequiometria da reação, ou seja, usar 1eq. de substrato e 3eq. de reagente de arilação, as reações para além de serem mais demoradas, em certos casos não se obteve resultado. Em nenhum dos casos foi possível melhorar o rendimento moderado obtido pelo recurso às condições descritas em II.3.

Tabela 10 - Condições de arilação de aminas terciárias que foram modificadas.

Substrato-Difenilamina (moles/eq.)	Iodobenzeno (eq.)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
$5,32 \times 10^{-4} / 2$	1	Dioxano	101	90 (3 dias)	15
$5,32 \times 10^{-4} / 2$	3	Dioxano	101	192 (8 dias)	14
$2,68 \times 10^{-4} / 1$	2	Líquido Iónico*	80	24	Não há reação
$2,68 \times 10^{-4} / 1$	2	DMF	155	66 (2 dias)	23
$2,68 \times 10^{-4} / 1$	3	DMF	160	92 (3 dias)	39
$2,68 \times 10^{-4} / 1$	3	DMSO	170	24	s/resultado relevante

* Preparado pela mistura de cloreto de colina e ureia.⁴⁸

Esperar-se-ia que o recurso a um reagente arilante bastante reativo tal como o 4-bromo-nitrobenzeno permitisse melhorar substancialmente o rendimento na formação de aminas terciárias nomeadamente neste caso da 4-nitro-*N,N*-difenilalanilina (13). A reação manteve-se a refluxo durante 6 dias obtendo-se o composto pretendido, a 4-nitro-*N,N*-difenilalanilina na forma de um sólido amarelo e com um rendimento de 52%.

Na figura 22 pode-se observar o espectro de RMN de 4-nitro-*N,N*-difenilalanilina os quais se encontra também descritos na tabela 11, os valores encontram-se em concordância com a literatura.⁴⁹

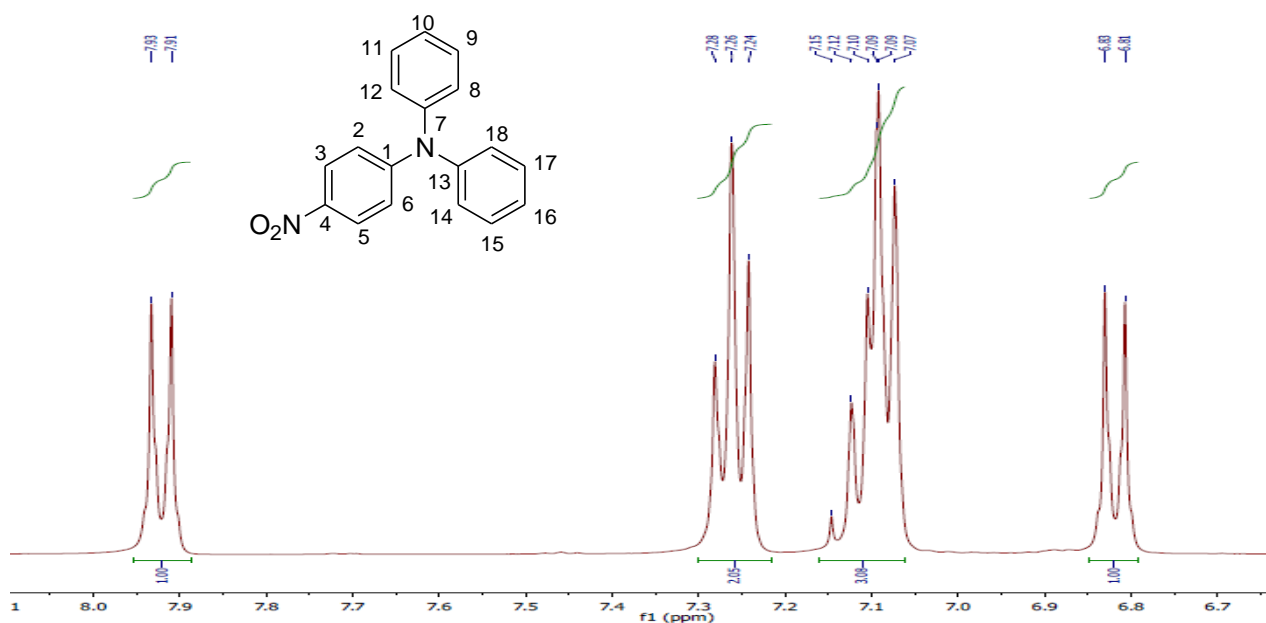


Figura 22 – Espectro de ¹H-RMN de 4-nitro-*N,N*-difenilalanilina (13).

Ao visualizar o espectro de 4-nitro-*N,N*-difenilalanilina podemos observar que os prótons H3 e H5 apresentam-se em forma de duplete com um desvio químico de 7.92 ppm, sendo os prótons mais desblindados, devido ao efeito de ressonância do grupo nitro adjacente. Em seguida surge um triplete a 7,26 ppm integrando para 4 prótons que tem origem nos prótons H11, H9, H15 e H17, os seguintes mais desblindados. O multiplete entre 7.15-7.07 ppm, integrando para 6 prótons deverá ter origem nos prótons *orto* e *para* dos dois anéis fenilo e por fim o duplete a 6,82 ppm deverá corresponder aos prótons H2 e H6.,

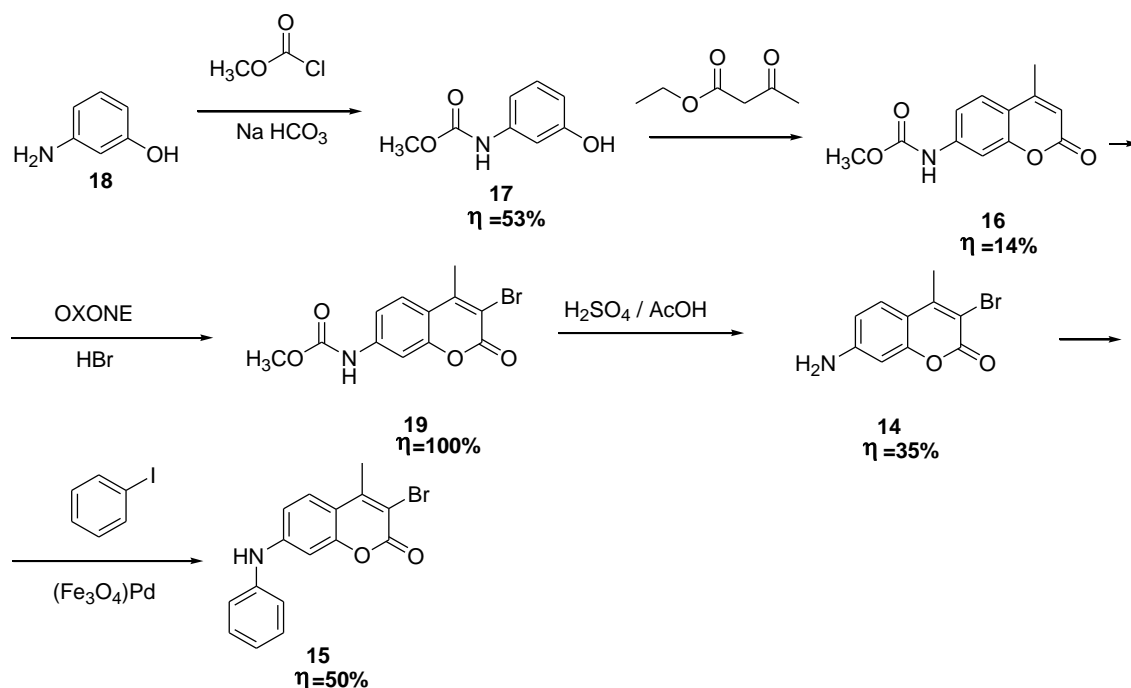
A tabela 11 para além de expor os valores de RMN do próton, tem os valores de frequência obtida no IV que mais uma vez, auxiliou a confirmação de que estávamos perante o produto pretendido.

Tabela 11 - Dados de ^1H -RMN e IV de 4-nitro-*N,N*-difenilalanina (13).

Estrutura	
<p>(13)</p>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3037 (f, estiramento C-H $_{\text{sp}^2}$)	7.92 (2H, d, J = 8 Hz, H3+5)
1581 (f, estiramento NO $_2$)	7.26 (4H, t, J = 8 Hz, H15+17+11+9)
1489 (m, estiramento C=C)	7.15–7.07 (6H, m, H18+14+16+12+10+8)
1314 (f, estiramento NO $_2$)	6.82 (2H, d, J = 8 Hz, H2+6).
1265 (m, estiramento C-N aromático)	

II.6 Síntese da 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina e reação de arilação com iodobenzeno

Pelo interesse que existe, no grupo de investigação onde este trabalho foi desenvolvido, na síntese e derivatização de coumarinas com vista ao desenvolvimento de corantes para células solares, procedeu-se à síntese da 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14) e posterior reação de arilação com iodobenzeno. O esquema 7 representa as reações realizadas para sintetizar a 3-bromo-7-(*N*-fenil)amino-4-metilcoumarina (15), num processo envolvendo um total de cinco passos, onde o último foi a arilação da coumarina com o auxílio do nanocatalisador de Ferrite-Pd e a utilização de iodobenzeno como reagente de arilação. O processo que conduziu à preparação do anel de 7-amino-4-metilcoumarina (16) encontra-se descrito na literatura⁵⁰ e foi usado neste trabalho.



Esquema 7 - Esquema geral da síntese de 3-bromo-7-(*N*-fenil)amino-4-metilcoumarina (15).

II.6.1 Preparação de *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17)

Para realizar a síntese do *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17) procedeu-se à reação de proteção do grupo amina do 3-aminofenol (18) através de uma acilação com o auxílio do clorometano de metilo em acetato de etila, obtendo assim o produto pretendido com um rendimento de 53% e na forma de um sólido castanho.

A síntese deste produto é uma síntese usual, sendo patente a formação do composto pretendido pelo aparecimento no espectro de IV (figura 23) de uma banda de estiramento devido ao grupo carbonilo a 1694 cm⁻¹ e o desaparecimento da banda correspondente à amina primária e a presença da banda a 3302 cm⁻¹ devido ao estiramento da ligação N-H da amida e a 3403 cm⁻¹ da ligação O-H. O composto pretendido, apresenta também o ponto de fusão entre 73-76°C, afirmando assim que a proteção do grupo amina ocorreu com êxito.

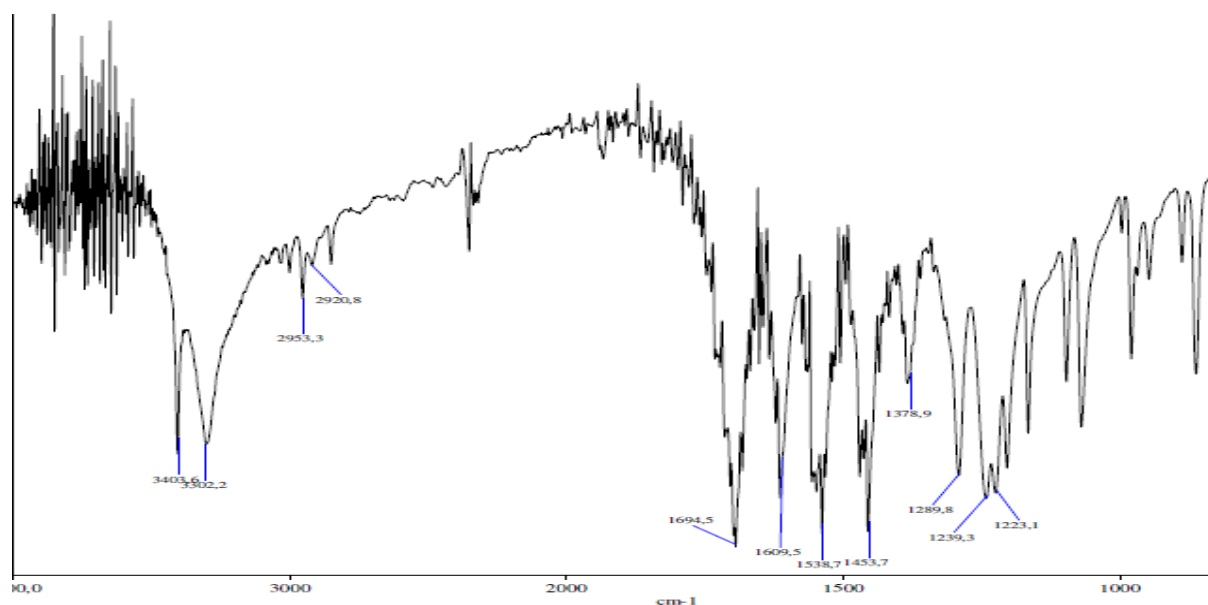


Figura 23 - Espectro de IV de *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17).

Tabela 12 - Valores de IV do composto *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (17).

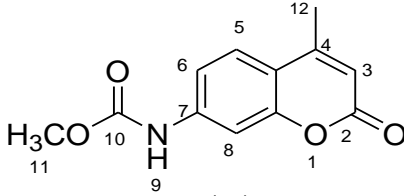
Estrutura	
<p>(17)</p>	
IV (KBr) (ν_{\max} cm^{-1})	
3403 (m, estiramento O-H), 3302 (m, estiramento N-H) 2953 (m, estiramento CHsp_3) 1694 (f, estiramento C=O amidas N-substituídas) 1609 (m, estiramento C=C) 1289 (f, estiramento C-O ésteres) 1223 (f, estiramento C-O fenol)	

II.6.2 Preparação de 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16)

O passo seguinte na elaboração do anel de coumarina procedeu-se ao fecho do anel de lactona com base na condensação de Pechmann, por reação com o éster acetoacético em H_2SO_4 concentrado, formando assim 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16) com um rendimento de 14%, sob a forma de um sólido cinzento.

Os dados espectroscópicos encontram-se representados na Tabela 13 e pode-se verificar pelo RMN a presença do composto pelo aparecimento do próton H3 com um desvio químico de 6.11 ppm como singlete, este desvio será espectável para um próton inserido no anel heterocíclico da lactona. O que também comprova que estamos perante o composto pretendido é os prótons do C12 que se apresentam a 2,33 ppm, tipicamente de grupo metilo em anel aromático e o aparecimento no IV de uma nova banda devido ao grupo carbonilo da lactona a 1732 cm^{-1} e o desaparecimento da banda larga correspondente ao alongamento da ligação O-H.

Tabela 13 - Valores espectrais de ^1H -RMN e IV de 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16).

Estrutura	
 <p>(16)</p>	
IV (KBr) ($\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$)	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3282 (m, estiramento N-H)	7.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H6)
3022 (f, estiramento C-H $_{sp^2}$)	7.36 (1H, s, H8)
1732 (f, estiramento C=O ésteres)	7.29 (1H, $J=8\text{Hz}$, H5)
1688 (f, estiramento C=O de amidas N-substituídas)	6.11 (1H, s, H3)
1619 (m, estiramento C=C)	5.23 (s, NH)
1582 (m, estiramento C=C $_{\text{Ar}}$)	3.74 (3H, s, C11)
1239 e 1056 (f, estiramento C-O de ésteres aromáticos)	2.33 (3H, s, C12)

II.6.3 Preparação de 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19)

Neste passo da síntese para obtenção do produto 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19) ocorreu uma bromação do composto obtido em II.6.2 com o auxílio do ácido bromídrico na presença de OXONE. O produto pretendido após decantado e seco apresentou um rendimento de 100% na forma de um sólido amarelo. Esta reação é uma reação de substituição eletrofílica aromática com entrada de bromo na posição 3 da coumarina. O bromo é gerado *in situ* pela reação do HBr com o Oxone (peroximonosulfato de sódio) que resulta na oxidação dos iões brometo a Br_2 . De ponto de vista experimental torna-se mais fácil manusear uma solução de HBr do que bromo o qual é bastante tóxico e reativo. A reação apresentava inicialmente uma coloração laranja, indicativa da presença de bromo, coloração esta que se desvaneceu a um amarelo pálido com o decorrer da reação, sendo seguida por TLC.

Característico da formação do composto é o desaparecimento no espectro ^1H -RMN do sinal singleto a 6,18 ppm relativo ao carbono 3, o que demonstra a substituição do próton pelo bromo neste átomo de carbono.

Tabela 14 - Dados de ^1H -RMN e IV de 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19).

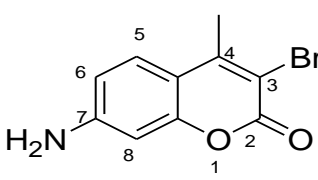
Estrutura	
<p>(19)</p>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3320 (m, estiramento N-H)	7,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H5)
3087 (f, estiramento C-H $_{\text{sp}^2}$)	7,51 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$, H8)
1718 (f, estiramento C=O ésteres)	7,39 (1H, m, H6)
1601 (m, estiramento C=C)	3,84 (3H, s, C11)
1229 e 1056 (f, estiramento C-O ésteres aromáticos)	2,42 (3H, s, C12)
749 (f, estiramento C-Br)	

II.6.4 Preparação de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14)

A desproteção do grupo amina realizou-se através de uma hidrólise ácida utilizando-se uma mistura de H_2SO_4 e ácido acético glacial na proporção de 1:1, durante 16h sob agitação e refluxo após o que se adicionou água gelada para terminar a reação e provocar a precipitação do produto. Após neutralização com NaOH o produto foi recristalizado com acetona/hexano. O produto final, 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14), foi sintetizado com um rendimento de 35% sob a forma de um sólido amarelo. Apesar de a reação em causa ser simples, a sua aplicação a este substrato mostrou ser complicada pelas reações laterais que pode dar origem nomeadamente á abertura do anel de lactona e carbonatização do composto.

A formação do composto é comprovada pelo espectro de ^1H -RMN, pois surgem a 5.77 ppm os sinais correspondentes aos prótons do grupo amina em forma de singleto e com uma intensidade de dois prótons, evidenciando assim a perda do grupo protetor desta, assim como o desaparecimento do sinal dos prótons do grupo acetilo a 3.84 ppm (tabela 15).

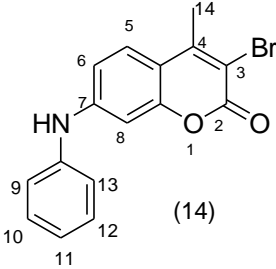
Tabela 15 - Valores de ^1H -RMN e IV de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14).

Estrutura	
 <p>(14)</p>	
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CDCl_3) δ (ppm)
3037 (f, estiramento C-H sp_2)	7.52 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, H5)
1581 (f, estiramento NO_2)	6,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H6)
1489 (m, estiramento C=C)	6.53 (1H, s, H8)
1314 (f, estiramento NO_2)	5.77 (2H, s, NH)
1265 (m, estiramento C-N aromático)	2.53 (3H, s, CH_3)

II.6.5 Preparação de 3-bromo-7-(*N*-fenil)amino-4-metilcoumarina (15)

O 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14) foi o substrato para a reação de Buchwald-Hartwig usando o nanocatalisador de ferrite-Pd e o iodobenzeno como reagente de arilação. O 3-bromo-7-(*N*-fenil)amino-4-metilcoumarina (15) foi obtido após três dias sob refluxo num rendimento de 50 % sob a forma de um sólido amarelo. No espectro de RMN verificou-se um aumento do número de prótons na zona aromática o que indica que houve incorporação de mais um anel aromático. No entanto, o espectro de ^{13}C teve uma resolução pouco definida devido à quantidade de amostra, o que não permitiu estudos bidimensionais de RMN. No entanto o espectro de massa foi categórico em relação à presença do composto pelo aparecimento do ião molecular a 329 e 331 característico de um composto com a presença de bromo.

Tabela 16 - Valores de ^1H -RMN e IV de 3-bromo-7-(*N*-fenil)amino-4-metilcoumarina (15).

Estrutura			
			
IV (KBr) (ν_{max} cm^{-1})	^1H -RMN (CD_3OD) δ (ppm)	^{13}C -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm)	EM (+) m/z:
3037 (f, estiramento C-H sp_2)	7.57 (1H, d, J=8Hz, H5)	129.08	329/331 [M] $^+$
1581 (f, estiramento NO $_2$)	7.35-7.31 (2H, m, H10+12)	122.81	
1489 (m, estiramento C=C)	7.21 (2H, d, J=8Hz, H9+13)	99.36	251 [M-Br] $^+$
1314 (f, estiramento NO $_2$)	7.07-6.97 (2H, m, H6+11)	18.03	
1265 (m, estiramento C-N aromático)	6.89 (1H, s, H8)		
	6.02 (1H, NH)		
	2.40 (3H, s, C14)		

II.7 Estudo da eficiência do nanocatalisador de Ferrite-Pd

Para testar a eficiência da reutilização do nanocatalisador realizou-se quatro vezes a mesma reação, reciclando e utilizando a ferrite-Pd, sendo esta a que se obteve melhores rendimentos ao longo deste trabalho, mais propriamente a síntese da difenilamina utilizando iodobenzeno como reagente de arilação, onde os rendimentos foram entre 86% e 92%. Os rendimentos foram sempre excelentes e possivelmente algumas divergências ligeiras podem ser o resultado do tratamento final da amostra.

Na figura 24 podemos ter uma perspetiva da capacidade de reutilização do nanocatalisador de ferrite-Pd.

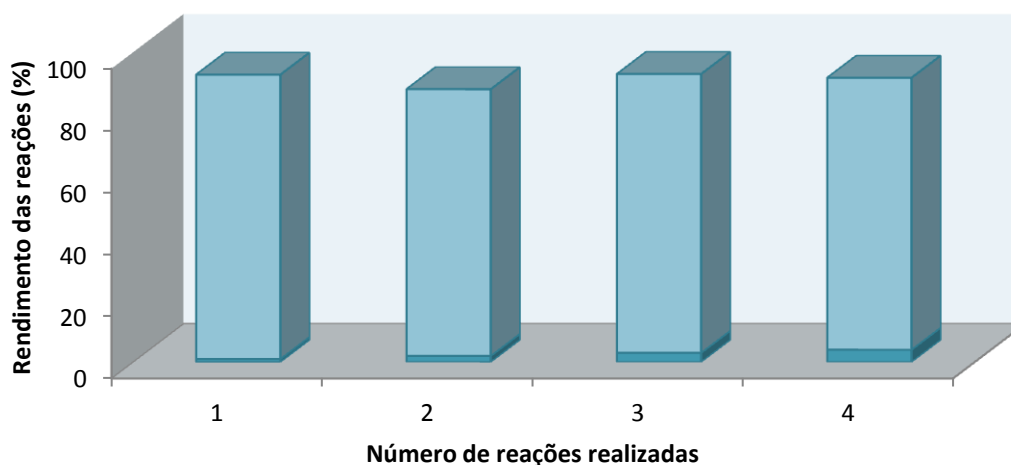


Figura 24 -Gráfico da capacidade de reutilização da Ferrite-Pd

II.8 Conclusões

Com este trabalho pretendeu-se estudar a aplicabilidade de um nanocatalisador magnético de paládio às reações de Buchwald-Hartwig, nomeadamente na reação de arilação de aminas. Foram preparadas várias aminas secundárias, a *N*-(4-bromofenil)anilina, *N*-(4-metoxifenil)anilina, *N*-(4-nitrofenil)anilina e o *N*-(3-nitrofenil)anilina com os rendimentos de 99, 66, 78, 100 e 56%, respetivamente. Variações efetuadas em torno do reagente de arilação demonstraram que reagentes apresentando melhores grupos de saída e ligações mais polarizadas são mais efetivos. Após estabelecimento das condições ideais de reação verificou-se que esta reação pôde ser aplicada com sucesso na arilação de aminas primárias mas que apresentava alguma dificuldade na arilação de aminas secundárias nomeadamente na preparação da trifenilamina a qual nunca se conseguiu obter com um rendimento superior a 46%. Também se verificou que a aplicabilidade desta reação a amidas se observou melhores resultados na reação de arilação de amidas primárias vs amidas secundárias.

Para aprofundar um pouco o estudo da eficiência deste nanocatalisador, tentou-se explorar outras vertentes das reações de Buchwald-Hartwig, nomeadamente, com compostos heteroaromáticos, sulfonamidas e fenóis. No entanto os resultados obtidos com o iodobenzeno como reagente de arilação não foram os pretendidos. As reações ou não ocorriam ou nos casos em que se verificou consumo do material de partida, não foi possível isolar nenhum produto de reação possivelmente por adsorção do substrato no nanocatalisador.

Para demonstrar a aplicabilidade do catalisador na reação de arilação de outros anéis heterocíclicos sintetizou-se a 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina a qual foi sujeita à reação de

arilação com iodobenzeno. A 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina foi entretanto preparada partindo do 3-aminofenol numa síntese que se realizou ao longo de vários passos envolvendo a condensação de Pechamnn para a construção do anel de coumarina. A síntese de 3-bromo-7-*N*-fenilamino-4-metilcoumarina foi conseguida com o resultado, minimamente satisfatório, de 50%. A mistura reacional demonstrou ser bastante mais complexa o que terá ajudado a diminuir o rendimento da reação.

É de realçar a eficiência deste nanocatalisador de Ferrite-Pd, pois foi possível a sua reutilização, com sucesso em quatro reações consecutivas e obter rendimentos em torno dos 90%.

Em trabalhos futuros era de interesse aplicar este nanocatalisador noutra vertente das reações catalisadas por paládio nomeadamente na reação de Heck.

Capítulo III - Parte Experimental

III.1 Preâmbulo

III.1.1 Reagentes e solventes

Os solventes e reagentes utilizados foram fornecidos pela Sigma-Aldrich, Fluka ou Merck, não tendo sido sujeitos a purificação antes da sua utilização, à exceção do solvente dioxano que foi seco sobre fio de sódio de acordo com os métodos descritos por Perrin.⁵¹

Na cromatografia em camada fina (c.c.f) utilizou-se placas de sílica gel 60 G/ UV₂₅₄ da Merck com 0,20mm de espessura, em suporte de alumínio. Para a purificação dos compostos por cromatografia em camada fina preparativa (c.c.f.p) foi utilizado placas de sílica gel 60 F254 da Merck com 1mm de espessura. As placas foram observadas por luz ultra-violeta (UV) a 254nm (Desaga) e em certos casos, como indicado em cada situação, recorreu-se a pulverização com revelador adequado.

As cromatografias em coluna (c.c.) flash de fase normal foram realizadas com sílica gel 60 da Merck com granulometria de 0,04-0,06mm. Os sistemas de solventes usados nas eluições são especificados em cada caso.

III.1.2 Equipamento

Para a caracterização estrutural dos compostos utilizou-se o espectrómetro de ressonância magnética nuclear (RMN) Bruker ARX 400 a 400 e 100,62 MHz, respetivamente para os espectros de ¹H e ¹³C-RMN. Os desvios químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm). Os dados obtidos para os espectros de protão são apresentados pela seguinte ordem: solvente deuterado; desvio químico de cada sinal (δ); multiplicidade de spin (s – singuleto, d – duplete, t – tripleto, m –multiplete); constante de acoplamento (*J*, em Hz) e intensidade relativa. Os espectros foram calibrados pelo sinal característico de cada solvente: CDCl₃ – δ 7,26 ppm, CD₃OD - δ 3,18 ppm.

Os espectros de infra-vermelho (IV) foram traçados num Espectrómetro Perkin Elmer, FT-IR spectrometer, Spectrum 1000, realizando-se a análise de amostras sólidas em pastilhas de brometo de potássio (KBr). Na descrição de cada espectro apenas são referidas as bandas mais intensas e as bandas características. Os dados obtidos são apresentados pela seguinte ordem: suporte da amostra (KBr); frequência do máximo da banda de absorção ($\nu_{\text{máx}}$ em cm⁻¹); tipo de banda: f (forte), m (média), fr (fraca), l (larga); atribuição a um grupo funcional na molécula (sempre que possível).

Os pontos de fusão foram medidos num aparelho Reichert Thermovar, e não foram corrigidos. Para a medição os pontos de fusão utilizou-se um aparelho Stuart Scientific sendo as temperaturas medidas em graus centígrados (°C).

III.2 Preparação do nanocatalisador (Fe_3O_4)Pd

Num balão de fundo redondo colocou-se cloreto de paládio (II) (40mg), cloreto de potássio (545mg), óxido de Ferro (555mg) e água destilada (23mL), sob agitação à temperatura ambiente (25°C) durante 1h. De seguida adicionou-se uma solução de NaOH 0,1M, gota-a-gota, até pH 13 e deixou-se sob agitação durante 24h.

Após as 24h de agitação fez-se a lavagem do nanocatalisador com acetato de etilo (3x10mL), acetona (10mL) realizando-se a decantação com o auxílio de um magnete, e por fim o nanocatalisador foi seco a pressão reduzida.

III.3 Reações de Arilação

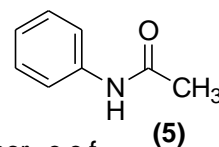
III.3.1 Procedimento Geral

Num balão de fundo redondo colocou-se $2,68 \times 10^{-4}$ moles (1eq.) do substrato amina e adicionou-se $5,32 \times 10^{-4}$ moles (2eq.) do halogeneto de arilo, $1,34 \times 10^{-5}$ moles (0,05eq.) de xantphos, $5,36 \times 10^{-4}$ moles (2eq.) de carbonato de cézio, 25mg do nanocatalisador (Fe_3O_4)Pd, 2,5mL de dioxano e manteve-se a mistura reacional à temperatura de refluxo (101°C) até consumo total da amina.

A recuperação do produto é feita por decantações sucessivas com o auxílio de um magnete após lavagens do nanocatalisador com acetato de etilo (4x10mL) e evaporação do solvente.

III.3.1.1 Preparação de acetanilida (5)

A acetanilida (5), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 15,7mg ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de acetamida e 60μL ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional



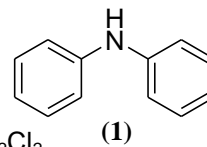
permaneceu sob refluxo durante 49h, tendo a reação sido seguida por c.c.f.

(hexano/MeOH 9,8/0,2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/MeOH 9,8/0,2), tendo-se obtido o produto sob a forma de um sólido branco (35,2mg, 97%). **P.f.:** 113-116°C, (Lit.⁴⁷ 114-116°C) **IV (KBr)**, ν_{max} : 3293 (m, estiramento N-H de amidas), 3021 (f, estiramento C-H_{sp2}), 2925 (l,fr, estiramento CH₃) 1664 (f, estiramento C=O amidas), 1598 (m, estiramento C=C), 1322 (m, estiramento C-N aromático) cm^{-1} .⁵² **¹H-RMN (CDCl₃)** δ : 7.43 (2H, d, J = 8Hz, H5+9), 7.25 (2H, t, J = 8Hz, H6+8), 7.19 (1H, s, H3), 7.04 (1H, t, J = 8Hz, H7), 2.12 (3H, s, C1).⁴⁷

III.3.1.2 Preparação de difenilamina (1)

III.3.1.2.1 Preparação da difenilamina usando como reagente de arilação o iodobenzeno

A difenilamina (1), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 50µL ($5,37 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de anilina (2) e 120µL ($10,74 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 24h, sendo seguida por c.c.f. (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2), tendo-se obtido o produto (1) sob a forma de um sólido branco (89,5mg, 99%). **P.f.:** 51-53°C, (Lit. ⁴⁵ 51-52°C) **IV (KBr)**, ν_{max} : 3382 (m, estiramento N-H de aminas secundárias), 3039 (f, estiramento C-H sp_2), 1596 (m, estiramento C=C), 1318 (m, estiramento C-N aromático) cm^{-1} . ⁵³ **^1H -RMN (CDCl_3)** δ : 7.19 (4H, t, $J = 8\text{Hz}$, H3+5), 7.00 (4H, m, H2+6), 6.86 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, H4), 5.76 (1H, s, NH). ⁴⁵



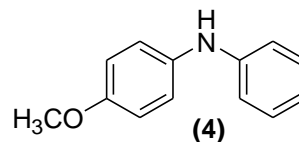
III.3.1.2.2 Preparação da difenilamina usando como reagente de arilação o bromobenzeno

A difenilamina (1), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 56µL ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de anilina e 56µL ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de bromobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 96h, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2), tendo-se obtido o produto (1) sob a forma de um sólido branco (75,1mg, 74%).

III.3.1.3 Preparação de *N*-(4-metoxifenil)anilina (4)

III.3.1.3.1 Preparação de *N*-(4-metoxifenil)anilina utilizando como reagente de arilação o iodoanísolo

A *N*-(4-metoxifenil)anilina (4), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 25µL ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de anilina e 124mg ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodoanísolo. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 6 dias, sendo seguida por c.c.f. (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2), tendo-se obtido o produto (4) sob a forma de um sólido incolor (12,5mg, 23%). **P.f.:** 107°C, (Lit. ⁴⁵ 105-107°C). **IV (KBr)**, ν_{max} : 3387 (m, estiramento N-H de aminas secundárias), 3054 (f, estiramento C-H sp_2), 2957 e 2836 (l, fr, estiramento C-H sp_3), 1596 e 1513 (m, estiramento C=C), 1297 (m, estiramento C-N aromático), 1249 e 1033 (f, estiramento C-O éteres aromáticos) cm^{-1} . ⁵³ **^1H -RMN (CD_3OD)** δ :



7.13 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$, H10+12), 7.04 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H1+3), 6.90 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H9+13), 6.83 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$, H4+6), 6.72 (1H, t, $J = 8\text{Hz}$, H11), 3.75 (3H, s, C14).⁴⁵

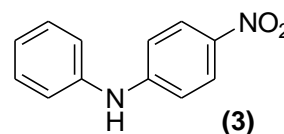
III.3.1.3.2 Preparação de *N*-(4-metoxifenil)anilina utilizando como substrato o *p*-amino-anisol e como reagente de arilação o iodobenzeno

O *N*-(4-metoxifenil)anilina (4), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 38mg ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de *p*-amino-anisol e 60μL ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 48h, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (CH_2Cl_2 /hexano, 3/2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (CH_2Cl_2 /hexano, 3/2), tendo-se obtido o produto (4) sob a forma de um sólido incolor (41,9mg, 78%). **P.f.:** 106°C, (Lit.⁴⁵ 105-107°C).

III.3.1.4 Preparação de *N*-(4-nitrofenil)anilina (3)

III.3.1.4.1 Preparação de *N*-(4-nitrofenil)anilina utilizando como substrato a anilina e como reagente de arilação o 4-bromo-nitrobenzeno

O *N*-(4-nitrofenil)anilina (3), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 25μL ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de anilina e 104mg ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de 4-bromo-nitrobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante, sendo seguida por c.c.f. (hexano/AcOEt, 8/2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/AcOEt, 8/2), tendo-se obtido o produto (3) sob a forma de um sólido amarelo (59,2mg, 100%). **P.f.:** 132-135°C, (Lit.⁴⁶ 134°C). **IV (KBr), ν_{max} :** 3341 (m, estiramento N-H de aminas secundárias), 1604 (m, C=C), 1584 e 1303 (f, estiramento NO_2 assimétrico e simétrico respetivamente), 1250 (m, estiramento C-N aromático) cm^{-1} . **$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ :** 8,05 (2H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$, H3+5), 7,33 (2H, t, $J = 8\text{ Hz}$, H10+12) 7,15-7,08 (3H, m, H2+6+11), 6,88 (2H, d, $J = 12\text{ Hz}$, H9+13), 5.23 (s, NH, H7).⁴⁶



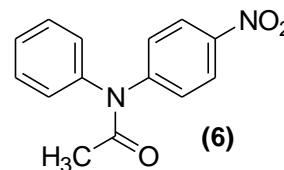
III.3.1.4.2 Preparação de *N*-(4-nitrofenil)anilina utilizando como substrato a acetanilida

A *N*-(4-nitrofenil)anilina (3), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 38,8mg ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de acetanilida e 108mg ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de 4-bromo-nitrobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 23h, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (CH_2Cl_2 /hexano, 6/4). O composto foi purificado por c.c.f.p.(

CH₂Cl₂/hexano, 6/4), tendo-se obtido o produto (3) sob a forma de um sólido amarelo (18,6mg, 43%). **P.f.:** 132-135°C, (Lit.⁴⁶ 134°C).

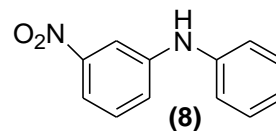
III.3.1.5 Preparação de *N*-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida (6)

A *N*-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida (6), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, á exceção de utilização de dioxano seco partindo de 35,9mg (2,68x10⁻⁴ moles, 1eq.) de acetanilina e 112mg (5,32x10⁻⁴ moles, 2eq.) de 4-bromo-nitrobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 25h, sendo seguida por c.c.f. (CH₂Cl₂/MeOH, 9,95/0,05). O composto foi purificado por c.c.(CH₂Cl₂), tendo-se obtido a *N*-(4-nitrofenil)-*N*-fenilacetamida (6) sob a forma de um sólido amarelo (50,1mg, 96%). **P.f.:** 75-78°C. **IV (KBr), ν_{\max} :** 3069 (f, estiramento C-Hsp₃), 2923 e 2851 (l,fr, estiramento CHsp₃), 1684 (f, estiramento C=O de amidas N,N-disubstituídas), 1604 (m, estiramento C=C), 1587 e 1366 (f, estiramento NO₂), 1294 (m, estiramento C-N aromático) cm⁻¹. **¹H-RMN (CDCl₃) δ :** 8.18 (2H, d, *J* = 8 Hz, H3+5), 7.51 (2H, m, H2+6), 7.46-7.43 (3H, m, H9+13+11), 7.29 (2H, m, H10+12), 2.10 (3H, s, C15).



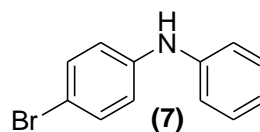
III.3.1.6 Preparação de *N*-(3-nitrofenil)anilina (8)

A *N*-(3-nitrofenil)anilina (8), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 77,8mg (5,37x10⁻⁴ moles, 1eq.) de 3-nitroanilina e 120μL (10,74x10⁻⁴ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 5 dias, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (hexano/AcOEt, 6/4). O composto foi purificado por c.c.(hexano/AcOEt, 6/4), tendo-se obtido o produto (8) sob a forma de um sólido amarelo (64,6mg, 56%). **P.f.:** 101-103°C, (Lit.⁴² 85-87°C). **IV (KBr), ν_{\max} :** 3379 (m, estiramento N-H de aminas secundárias), 1599 (m, estiramento C=C), 1578 e 1337 (f, estiramento NO₂), 1250 (m, estiramento C-N aromático) cm⁻¹. **¹H-RMN (CDCl₃) δ :** 7.84 (1H, dd, *J*=2,2 Hz, H2), 7.78 (1H, m, H6), 7.38-7.26 (4H, m, H4+5+10+12), 7.14 (2H, dd, *J*=8 e 1 Hz H9-H13), 7,08 (1H, t, *J*=7 Hz, H11), 5.23 (1H, s, NH).⁴²



III.3.1.7 Preparação de *N*-(4-bromofenil)anilina (7)

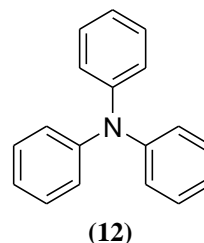
A *N*-(4-bromofenil)anilina (7), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 94,8mg (5,37x10⁻⁴ moles, 1eq.) de 4-bromoanilina e 120μL (10,74x10⁻⁴ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 21h, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (hexano/CH₂Cl₂, 8/2). O composto foi purificado por c.c.(hexano/CH₂Cl₂, 8/2), tendo-se obtido o produto (7) sob a forma de um sólido incolor (88,1mg, 66%). **P.f.:** 88-89°C, (Lit.⁴⁶ 88°C). **IV**



(KBr), ν_{max} : 3400 (m, estiramento N-H de aminas secundárias), 3057 (f, estiramento C-H $_{sp^2}$), 1580 (m, estiramento C=C), 1314 (m, estiramento C-N aromático), 749 (f, estiramento C-Br) cm^{-1} .⁵⁴ $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.27-7.15 (5H, m, H₉-H₁₃), 6.90-6.83 (4H, m, H₂-H₆).⁴⁶

III.3.1.8 Preparação de trifenilamina (12)

A trifenilamina (12), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 94,7mg ($5,37 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de difenilamina e 120 μL ($10,74 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 7 dias, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (hexano/ CH_2Cl_2 , 4/1). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash”



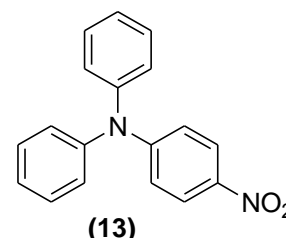
(hexano/ CH_2Cl_2 , 4/1), tendo-se obtido o produto (12) sob a forma de cristais verdes (60,4mg, 46%). **P.f.:** 122-124°C, (Lit.⁵⁵ 127°C). **IV (KBr),** ν_{max} : 3032 (f, estiramento C-H $_{sp^2}$), 1585 (m, estiramento C=C), 1277 (m, estiramento C-N aromático) cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,15–7,12 (t, 6 H), 6,99 (d, J = 8 Hz, 6 H), 6,90 (t, J = 6 Hz, 3 H).⁵⁵

III.3.1.8.1 Preparação de trifenilamina usando acetato de prata como catalisador

A trifenilamina (12), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 47,5mg ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de difenilamina, 60 μL ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno e 46,1mg ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq) de acetato de prata,. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 6 dias, sendo seguida por c.c.f. (hexano/ CH_2Cl_2 , 4/1). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/ CH_2Cl_2 , 4/1), tendo-se obtido o produto (12) sob a forma de um sólido escuro (16,2mg, 25%). **P.f.:** 123-125°C, (Lit.⁵⁵ 127°C).

III.3.1.9 Preparação de 4-nitro-*N,N*-difenililina (13)

A 4-nitro-*N,N*-difenililina (13), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 99,5mg ($5,37 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de difenilamina e 107mg ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de 4-bromo-nitrobenzeno.



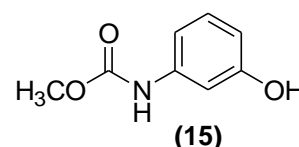
A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 6 dias, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (hexano/ CH_2Cl_2 , 3/2), tendo-se obtido o produto (13) sob a forma de um sólido amarelo (88,9mg, 52%). **P.f.:** 140-142°C. **IV (KBr),** ν_{max} : 3037 (f, estiramento C-H $_{sp^2}$), 1581 (f, estiramento NO_2), 1489 (m,

estiramento C=C), 1314 (f, estiramento NO₂), 1265 (m, estiramento C-N aromático) cm⁻¹. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7.92 (2H, d, *J* = 8 Hz, H3+5), 7.26 (4H, t, *J* = 8 Hz, H15+17+11+9), 7.15, 7.07 (6H, m, H18+14+16+12+10+8), 6.82 (2H, d, *J* = 8 Hz, H2+6).⁴⁹

III.3.1.10 Preparação de coumarina

III.3.1.10.1 Preparação de *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (18)

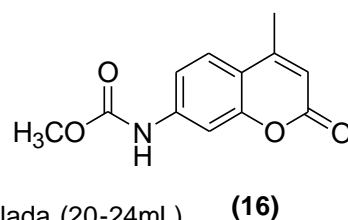
Num balão de fundo redondo colocou-se o 3-aminofenol (17) (2,24g, 20,5x10⁻³ moles), acetato de etilo (1,5mL, 1,5x10⁻⁵ moles), água destilada (1mL) e carbonato de sódio (2,10g). A mistura reacional foi posta sob agitação num banho de gelo (10 a 15°C) e adicionou-se gota-a-gota



durante 50min cloroformato de metilo após o que se deixou a solução sob agitação à temperatura ambiente durante 1h. Adicionou-se de seguida 5mL de H₂O e deixou-se a mistura durante 3h sob agitação, tendo a reação sido seguida por c.c.f. (CH₂Cl₂/MeOH, 9,5:0,5). Separou-se a fase orgânica da fase aquosa e lavou-se a fase orgânica com H₂O, uma solução de H₂SO₄ 1M, novamente H₂O e por fim com uma solução saturada de NaCl. Após secagem da fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtração e evaporação á securoao produto, *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (18) foi obtido sob a forma de um sólido castanho (1,80g, 53%). **P.f.:** 73-76°C. **IV (KBr), v_{max}:** 3403 (m, estiramento O-H), 3302 (m, estiramento N-H), 2953 (m, estiramento CHsp₃), 1694 (f, estiramento C=O amidas N-substituídas), 1609 (m, estiramento C=C), 1289 (f, estiramento C-O ésteres), 1223 (f, estiramento C-O fenol) cm⁻¹.

III.3.1.10.2 Preparação de 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16)

Num balão colocou-se *N*-(3-hidroxifenil)carbamato de metilo (18) (1,80g, 10,8x10⁻³ moles), H₂SO₄ concentrado (4,7mL, 92,8x10⁻³ moles) adicionado lentamente e o acetoacetato de metilo (1,96mL, moles), tendo a mistura reacional permanecido sob agitação durante 2h. A solução foi diluída com água destilada gelada (20-24mL)

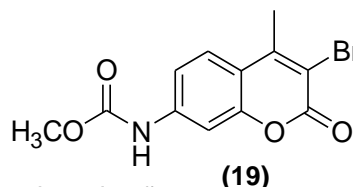


tendo ocorrido formação de um precipitado que foi removido por filtração. O sólido obtido foi lavado com H₂O, metanol e éter etílico e foi recristalizado em etanol tendo-se obtido o produto 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16) sob a forma de um sólido cinzento (0,35g, 14%). **P.f.:** 269-272°C. **IV (KBr), v_{max}:** 3282 (m, estiramento N-H), 3022 (f, estiramento C-Hsp₂), 1732 (f, estiramento C=O ésteres), 1688 (f, estiramento C=O de amidas N-substituídas), 1619 (m, estiramento C=C), 1582 (m, estiramento C=C), 1239 e 1056 (f, estiramento C-O de ésteres)

aromáticos) cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H6), 7.36 (1H, s, H8), 7.29 (1H, $J=8\text{Hz}$, H5), 6.11 (1H, s, H3), 5.23 (s, NH), 3.74 (3H, s, C11), 2.33 (3H, s, C12).

III.3.1.10.3 Preparação de 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19)

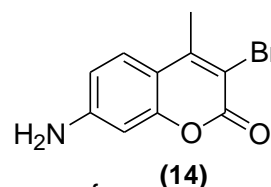
Num balão de fundo redondo colocou-se a 7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (16) (0,3g, $1,3 \times 10^{-3}$ moles), oxone (1,1g, $7,2 \times 10^{-3}$ moles), diclorometano (5,2mL, 45×10^{-3} moles) e ácido bromídrico (1,42mL, $2,83 \times 10^{-3}$ moles), deixando a mistura sob agitação



durante 1h. A solução inicialmente de cor laranja foi perdendo a coloração até ficar com uma coloração amarela pálido. De seguida adicionou-se trietilamina (0,54mL, $3,8 \times 10^{-3}$ moles) e deixou-se mais uma 1h sob agitação. A reação foi seguida por c.c.f. ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9,5/0,5). Numa ampola de decantação é colocada a mistura reacional e adicionado diclorometano, tendo-se procedido à separação da fase orgânica a qual é posteriormente lavada com água (3x10 mL), seca com sulfato de sódio anidro e após filtração e evaporação à secura é obtido o produto 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19) sob a forma de um sólido amarelo (0,60g, 100%). **P.f.:** carbonizou. **IV (KBr)**, ν_{max} : 3320 (m, estiramento N-H), 3087 (f, estiramento C-H sp_2), 1718 (f, estiramento C=O ésteres), 1601 (m, estiramento C=C), 1229 e 1056 (f, estiramento C-O ésteres aromáticos), 749 (f, estiramento C-Br) cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H5), 7,51 (1H, d, $J=1,8\text{Hz}$, H8), 7,39 (1H, m, H6), 3,84 (3H, s, C11), 2,42 (3H, s, C12).

III.3.1.10.4 Preparação de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14)

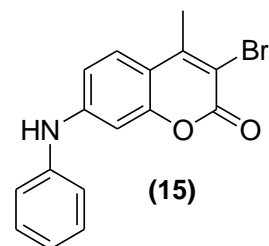
Num balão colocou-se o produto 3-bromo-7-carbetoxiamino-4-metilcoumarina (19) (0,60g) adicionou-se ácido acético glacial (2,02mL, 35×10^{-3} moles) e H_2SO_4 concentrado (1,2mL, $23,7 \times 10^{-3}$ moles) e deixou-se sob agitação durante 16h, tendo a reação sido seguida por c.c.f.



($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9,5/0,5). De seguida adicionou-se H_2O (9mL) colocou-se num banho de gelo e foi-se adicionando gota-a-gota uma solução de NaOH 50% até atingir pH=8. O produto precipitado é filtrado e lavado com água gelada (4x20mL), sendo posteriormente efetuada uma recristalização em acetona/hexano. O produto 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14) foi obtido sob a forma de um sólido amarelo (0,17g, 35%). **P.f.:** **IV (KBr)**, ν_{max} : 3037 (f, estiramento C-H sp_2), 1581 (f, estiramento NO_2), 1489 (m, estiramento C=C), 1314 (f, estiramento NO_2), 1265 (m, estiramento C-N aromático) cm^{-1} . $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7.52 (1H, d, $J=8,4\text{Hz}$, H5), 6,70 (1H, d, $J=8\text{Hz}$, H6), 6.53 (1H, s, H8), 5.77 (2H, s, NH), 2.53 (3H, s, CH_3).

III.3.1.10.5 Preparação da 3-bromo-7-*N*-fenilamino-4-metilcoumarina (15)

A 3-bromo-7-*N*-fenilamino-4-metilcoumarina (15), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1, partindo de 28,3mg ($1,12 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de 7-amino-3-bromo-4-metilcoumarina (14) e 25μL ($2,24 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno. A mistura reacional permaneceu sob refluxo durante 3 dias, tendo a reação sido seguida



por c.c.f. (CH_2Cl_2). A mistura bruta foi purificada por c.c. “flash” (CH_2Cl_2), tendo-se obtido o produto (15) sob a forma de um sólido amarelo (18,5mg, 50%). **P.f.:** IV (**KBr**), ν_{max} : 3037 (f, estiramento C-H_{sp2}), 1581 (f, estiramento NO_2), 1489 (m, estiramento C=C), 1314 (f, estiramento NO_2), 1265 (m, estiramento C-N aromático) cm^{-1} . **^1H -RMN (CD_3OD)** δ : 7.57 (1H, d, J=8Hz), 7.35-7.31 (2H, m), 7.21 (2H, J=8Hz), 7.07-6.97 (2H, m), 6.89 (1H, s, H), 6.02 (1H, NH), 2.40 (3H, s). **^{13}C -RMN (400 MHz, CD_3OD)** δ : 129.08, 122.81, 99.36, 18.03. **EM (+) m/z:** 329/331 [M]⁺, 251 [M-Br]⁺.

III.3.2 Estudo das condições de arilação em aminas terciárias

Procedimento geral: De acordo com o procedimento geral descrito em III.3.1 e variando alguns parâmetros tais como, temperatura e solvente e quantidades fez-se um estudo para obtenção das condições ideais na preparação da trifetilamina (12) de acordo com a tabela 17:

Tabela 17 - Estudo das condições de arilação de aminas terciárias.

Difenilamina (moles/eq.)	Iodobenzeno (moles/eq.)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
$5,37 \times 10^{-4}/1$	$10,74 \times 10^{-4}/1$	Dioxano	101	161 (7 dias)	46
$5,32 \times 10^{-4}/2$	$2,66 \times 10^{-4}/1$	Dioxano	101	90 (3 dias)	15
$5,32 \times 10^{-4}/2$	$7,98 \times 10^{-4}/3$	Dioxano	101	192 (8 dias)	14
$2,68 \times 10^{-4}/1$	$5,32 \times 10^{-4}/2$	Líquido Iônico*	80	24	Não há reação
$2,68 \times 10^{-4}/1$	$5,32 \times 10^{-4}/2$	DMF	155	66 (2 dias)	23
$2,68 \times 10^{-4}/1$	$7,98 \times 10^{-4}/3$	DMF	160	92 (3 dias)	39
$2,68 \times 10^{-4}/1$	$7,98 \times 10^{-4}/3$	DMSO	170	24	s/resultado relevante

* Preparado pela mistura de cloreto de colina e ureia.⁴⁸

III.3.3 Estudo da eficiência do nanocatalisador (Fe₃O₄)Pd

Procedimento geral: A difenilamina (1), foi obtida através do procedimento geral descrito em III.3.1.2.1, partindo de 25µL ($2,68 \times 10^{-4}$ moles, 1eq.) de anilina e 60µL ($5,32 \times 10^{-4}$ moles, 2eq.) de iodobenzeno. O nanocatalisador após filtração e lavagem com acetato de etilo e acetona foi seco e reutilizado de seguida nas mesmas condições reacionais.

Tabela 18 - Resultados obtidos para a eficiência do nanocatalisador.

Difenilamina (mg)	Rendimento (%)
41,7	92
39,1	86
40,9	90
39,9	88

Capitulo IV – Bibliografia

- (1) Waring, D. R. *The Chemistry and Application of Dyes*; Plenum: New York, 1990.
- (2) Torborg, C.; Beller, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, 351, 3027.
- (3) Du, F.; Tian, J.; Wang, H.; Liu, B.; Jin, B.; Bai, R. *Macromolecules* **2012**, 45, 3086.
- (4) Greco, G. E.; Popa, A. I.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1998**, 17, 5591.
- (5) Prabhu, R. N.; Ramesh, R. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54, 1120.
- (6) Kosugi, M.; Kameyama, M.; Migita, T. *Chemistry Letters* **1983**, 927.
- (7) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1995**, 34, 1348.
- (8) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 5969.
- (9) Hartwig, J. F. *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 1534.
- (10) Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Aldrichimica Acta* **2012**, 45, 59.
- (11) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, 47, 6338.
- (12) Czakó, B. *Strategic applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier, 2005.
- (13) Viciu, M. S.; Navarro, O.; Germaneau, R. F.; Kelly, R. A.; Sommer, W.; Marion, N.; Stevens, E. D.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, 23, 1629.
- (14) Urgaonkar, S.; Xu, J. H.; Verkade, J. G. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, 68, 8416.
- (15) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chemical Society Reviews* **2009**, 38, 1099.
- (16) Klingensmith, L. M.; Strieter, E. R.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **2006**, 25, 82.
- (17) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 1144.
- (18) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, 120, 9722.
- (19) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J. J.; Buchwald, S. L. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 1158.
- (20) Debecker, D. P.; Gaigneaux, E. M.; Busca, G. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 3920.
- (21) Barbaro, P.; Liguori, F.; Linares, N.; Marrodan, C. M. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, 3807.
- (22) Gawande, M. B.; Branco, P. S.; Varma, R. S. *Chemical Society Reviews* **2013**, 42, 3371.
- (23) Gawande, M. B.; Branco, P. S.; Nogueira, I. D.; Ghumman, C. A. A.; Bundaleski, N.; Santos, A.; Teodoro, O. M. N. D.; Luque, R. *Green Chem.* **2013**, 15, 682.
- (24) Nadagouda, M. N.; Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Journal of Materials Chemistry* **2009**, 19, 2026.
- (25) Narayanan, R.; El-Sayed, M. A. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 8340.
- (26) Roucoux, A.; Schulz, J.; Patin, H. *Chemical Reviews* **2002**, 102, 3757.
- (27) Landman, U.; Yoon, B.; Zhang, C.; Heiz, U.; Arenz, M. *Topics in Catalysis* **2007**, 44, 145.
- (28) El Maksod, I. H. A.; Hegazy, E. Z.; Kenawy, S. H.; Saleh, T. S. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2010**, 352, 1169.
- (29) Gawande, M. B.; Branco, P. S.; Parghi, K.; Shrikhande, J. J.; Pandey, R. K.; Ghumman, C. A. A.; Bundaleski, N.; Teodoro, O. M. N. D.; Jayaram, R. V. *Catalysis Science & Technology* **2011**, 1, 1653.
- (30) Fihri, A.; Bouhrara, M.; Patil, U.; Cha, D.; Saih, Y.; Polshettiwar, V. *Acs Catalysis* **2012**, 2, 1425.
- (31) Pelmeshnikov, A. G.; Morosi, G.; Gamba, A.; Coluccia, S. *Journal of Physical Chemistry* **1995**, 99, 15018.
- (32) Kalidindi, S. B.; Jagirdar, B. R. *Chemsuschem* **2012**, 5, 65.
- (33) Indulkar, U. U.; Kale, S. R.; Gawande, M. B.; Jayaram, R. V. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 3857.
- (34) Yang, C.; Wu, J.; Hou, Y. *Chemical Communications* **2011**, 47, 5130.
- (35) Gawande, M. B.; Bonifacio, V. D. B.; Varma, R. S.; Nogueira, I. D.; Bundaleski, N.; Ghumman, C. A. A.; Teodoro, O. M. N. D.; Branco, P. S. *Green Chem.* **2013**, 15, 1226.
- (36) Gawande, M. B.; Rathi, A.; Nogueira, I. D.; Ghumman, C. A. A.; Bundaleski, N.; Teodoro, O. M. N. D.; Branco, P. S. *ChemPlusChem* **2012**, 77, 865.
- (37) Gawande, M. B.; Rathi, A. K.; Branco, P. S.; Nogueira, I. D.; Velhinho, A.; Shrikhande, J. J.; Indulkar, U. U.; Jayaram, R. V.; Ghumman, C. A. A.; Bundaleski, N.; Teodoro, O. M. N. D. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 12628.

- (38) Gawande, M. B.; Velhinho, A.; Nogueira, I. D.; Ghumman, C. A. A.; Teodoro, O. M. N. D.; Branco, P. S. *Rsc Advances* **2012**, 2, 6144.
- (39) Singh, A. S.; Patil, U. B.; Nagarkar, J. M. *Catalysis Communications* **2013**, 35, 11.
- (40) Karaoglu, E.; Ozel, U.; Caner, C.; Baykal, A.; Summak, M. M.; Sozeri, H. *Materials Research Bulletin* **2012**, 47, 4316.
- (41) Senapati, K. K.; Roy, S.; Borgohain, C.; Phukan, P. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2012**, 352, 128.
- (42) Raghuvanshi, D. S.; Gupta, A. K.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5167.
- (43) Soussi, M. A.; Audisio, D.; Messaoudi, S.; Provot, O.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5077.
- (44) Cabri, W.; Candiani, I. *Accounts of Chemical Research* **1995**, 28, 2.
- (45) Kaboudin, B.; Abedi, Y.; Yokomatsu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6656.
- (46) Rout, L.; Jammi, S.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3397.
- (47) Ramalingam, C.; Park, Y. T. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 4536.
- (48) Sonawane, Y. A.; Phadtare, S. B.; Borse, B. N.; Jagtap, A. R.; Shankarling, G. S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1456.
- (49) Kuwano, R.; Utsunomiya, M.; Hartwig, J. F. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 6479.
- (50) Atkins, R. L.; Bliss, D. E. *Journal of Organic Chemistry* **1978**, 43, 1975.
- (51) Perrin, D. D. *Purification of laboratory chemicals*; Pergamon Press: New York, 1988.
- (52) Furuya, Y.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, 127, 11240.
- (53) Ackermann, L.; Sandmann, R.; Song, W. F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1784.
- (54) Ohwada, A.; Nara, S.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Journal of the Chemical Society-Perkin Transactions 1* **2001**, 3064.
- (55) Chen, C.; Yang, L. M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2209.